

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Sonja Krivokapić
IMPLEMENTACIJA PODATAKA O FARMAKOGENOMICI
U INFORMACIJE O LIJEKU
Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada 1: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Mentor rada 2: dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce

Specijalistički rad obranjen je dana 15. srpnja 2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Karmela Barišić
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Sveučilište u Zagrebu
2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Sveučilište u Zagrebu
3. prof. dr. sc. Nada Božina
Medicinski fakultet
Sveučilište u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb

Rad ima 60 listova.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija i izrađen je pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića i dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce.

Iskreno zahvaljujem svojim mentorima izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću i dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na entuzijazmu, savjetima i potpori tijekom izrade ovog rada. Ujedno zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i kolegama na velikoj podršci tijekom studiranja.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog specijalističkog rada pregledno prikazati podatke o farmakogenomici (PGx) implementirane u informacije o lijeku nacionalno odobrenih lijekova u Republici Hrvatskoj ako za njih postoji smjernica Konzorcija za implementaciju kliničke farmakogenetike (CPIC) i/ili smjernica Nizozemske farmakogenetičke radne skupine (DPWG). Dodatno je cilj prikazati podatke o farmakogenomici koje je utvrdila platforma *The Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB) u informacijama o lijeku za lijekove odobrene u Europskoj uniji centraliziranim postupkom od strane Europske komisije (CP lijekovi) te za lijekove koje je u Sjedinjenim Američkim Državama odobrila Uprava za hranu i lijekove (FDA lijekovi), a koji su objavljeni na stranici PharmGKB-a.

MATERIJALI I METODE

Pretražene su informacije o lijeku lijekova odobrenih nacionalnim postupkom u Republici Hrvatskoj dostupne u javnoj bazi Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) za koje postoje CPIC i DPWG smjernice objavljene na stranici PharmGKB-a. Podaci su analizirani s obzirom na vrstu regulatornog postupka kojim je lijek odobren, terapijsku skupinu lijekova, vrstu i broj različitih genomskih biomarkera navedenih u sažetku opisa svojstava lijeka kao i dio sažetka opisa svojstava lijeka u kojem se podatak nalazi te vrstu informacije prema PGx definiciji. Također, analizirana je i prisutnost genomskog biomarkera u uputi o lijeku. CP i FDA lijekovi analizirani su prema razini PGx podatka određenoj od strane PharmGKB-a, vrsti genomskog biomarkera u informacijama o lijeku te ATK oznaci.

REZULTATI

Ako se u obzir uzima zasebno rješenje, analizirano je ukupno 265 nacionalnih lijekova. Utvrđeno je da je 14 djelatnih tvari sadržavalo podatak o farmakogenomici (PGx) informativnog karaktera, 11 PGx podatak koji je nalogao intervenciju, a 3 PGx podatak koji je preporučivao genetičko testiranje. Za dvije djelatne tvari nije postojao PGx podatak. Analizom vrste biomarkera koji je bio naveden u informacijama o lijeku utvrđeno je da se u nešto više od 50% slučajeva radilo o biomarkeru CYP2D6. Drugi po učestalosti bio je CYP2C19, koji se nalazio u informacijama o lijeku za 8 djelatnih tvari. Zatim su slijedili HLA-B, koji se nalazio u informacijama o lijeku za 2 djelatne tvari te HLA-A, CYP2C9, DPYD, TPMT i VKORC1 za po jednu djelatnu tvar. Najveći broj podataka o farmakogenomici nalazio se u dijelovima 4.5, 5.2 i 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka. PGx podatak u uputi o lijeku bio je prisutan kod 7 djelatnih tvari. Najveći broj djelatnih tvari bio je iz skupine lijekova koji djeluju na živčani sustav.

Analizirano je 88 djelatnih tvari CP lijekova te 243 djelatne tvari FDA lijekova. U informacijama o lijeku CP lijekova utvrđeno je 49 različitih biomarkera, a u informacijama o lijeku FDA lijekova njih 86. Najveći dio CP lijekova imao je podatak o farmakogenomici informativnog karaktera (40%) ili onaj koji je zahtijevao testiranje (39%), dok je najveći dio FDA lijekova imao podatak o farmakogenomici koji je nalogao intervenciju (44%) ili je bio informativnog karaktera (34%). Najveći broj CP i FDA lijekova pripadao je skupini za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora.

ZAKLJUČAK

Prema analiziranim podacima, velik broj podataka o farmakogenomici u odobrenim informacijama o lijeku isključivo je informativnog karaktera. Potrebno je uključivanje podataka koji omogućuju implementaciju farmakogenomike u kliničku praksu. Rezultati ovog rada u skladu su s rezultatima ispitivanja provedenih u drugim zemljama, koji također nalažu bolju implementaciju podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku.

SUMMARY

OBJECTIVES

The objective of this paper is to give an overview of the implementation of pharmacogenomic (PGx) information into the product information (PI) of nationally approved medicinal products in the Republic of Croatia for which there is a Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) and/or Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline. An additional objective is to present an overview of pharmacogenomic information implemented in the product information of the medicinal products approved by the European Commission in the European Union (CP products) and medicinal products approved in the United States by the Food and Drug Administration (FDA products), as determined by the Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) and published at PharmGKB website.

MATERIAL AND METHODS

The analysis included the product information of nationally approved medicinal products in Croatia listed in the publicly available database on the Agency for medicinal products and medical devices (HALMED) website, for which CPIC and DPWG guidelines were published on the PharmGKB website. The data were analyzed according to the marketing authorization procedure, therapeutic class, type and number of different genomic biomarkers present in the Summary of Product Characteristics (SmPC), section of the SmPC containing the information, as well as the type of information according to PGx definition. The presence of genomic biomarkers in the Patient Information Leaflet was also analyzed. CP products and

FDA products were analyzed for the level of PGx information determined by PharmGKB, the type of genomic biomarker included in the product information and the ATC code.

RESULTS

Taking into account individual marketing authorizations, the total of 265 nationally approved medicinal products were analyzed. It was established that the PIs for 14 active substances contained informative pharmacogenomic (PGx) information, 11 had actionable PGx and 3 recommended genetic testing. Two active substances did not include a PGx. The analysis of the biomarker type stated in the product information showed that CYP2D6 was mentioned in 50% of the cases, followed by CYP2C19 in the product information for 8 active substances, HLA-B in the product information for 2 active substances, and HLA-A, CYP2C9, DPYD, TPMT and VKORC1, each mentioned in the product information of 1 active substance. Pharmacogenomic information was mostly included in the SmPC sections 4.5, 5.2 and 4.4. PGx information was included in the patient leaflets for 7 active substances. The majority of active substances analyzed belonged to the Nervous System group.

Overall, 88 active substances of CP products and 243 active substances of FDA products were analyzed. For CP products, there were 49 different biomarkers included in the product information, in comparison with 86 for FDA products. Most of the CP products contained informative pharmacogenomic information (40%) or PGx requiring testing (39%), whereas most of the FDA products had actionable (44%) or informative (34%) pharmacogenomic information. Most of the CP and FDA products belonged to antineoplastic and immunomodulating agents.

CONCLUSION

According to results of this paper, a large amount of pharmacogenomic information in the approved product information is of informative nature only. There is a need to include information which would enable the implementation of pharmacogenomics in the clinical practice. The results of this study correspond with the results of studies conducted in other countries, which also propose the need for a better implementation of pharmacogenomic data in product information.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1 Farmakogenomika	1
1.2 Smjernice o doziranju lijekova prema rezultatima farmakogenomskog testiranja	3
1.3 The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB)	4
1.4 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku.....	7
1.5 Postupci odobravanja lijekova za primjenu u ljudi u Europskoj uniji.....	11
1.6 Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC)	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	16
3. MATERIJALI I METODE	17
3.1 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku nacionalno odobrenih lijekova	17
3.2 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku lijekova odobrenih od strane Europske komisije (CP lijekovi) i američke Uprave za hranu i lijekove (FDA lijekovi)	20
4. REZULTATI	21
4.1 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku nacionalno odobrenih lijekova	21
4.2 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku lijekova odobrenih od strane Europske komisije (CP lijekovi) i američke Uprave za hranu i lijekove (FDA lijekovi)	34
5. RASPRAVA	49
6. ZAKLJUČAK	54
7. LITERATURA.....	55
8. ŽIVOTOPIS	59

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1 Farmakogenomika

Poznato je da razlike u genskom ustroju pojedinca mogu utjecati na odgovor na lijek, odnosno na nastanak nuspojava i toksičnosti ili, pak, izostanak učinka lijeka. Godine 2003. stupila je na snagu smjernica Europske agencije za lijekove u kojoj su definirani glavni pojmovi u području farmakogenetike. Farmakogenetika se definira kao područje ispitivanja interindividualnih razlika u DNK sekvencama povezanih s odgovorom na lijek, a farmakogenomika kao područje ispitivanja različitosti u ekspresiji pojedinih gena važnih za podložnost bolesti i odgovor na lijek, i to na staničnoj, tkivnoj, individualnoj ili populacijskoj razini [1]. Genska različitost opisana je na razini metabolizma i prijenosa lijekova kao i ciljnih mjesta njihova djelovanja. S obzirom na brzinu metaboliziranja lijeka, postoje četiri vrste fenotipa. Spori ili slabi metabolizatori (engl. *poor metabolizers*) imaju neaktivne alele te zbog toga slabije razgrađuju lijek, zbog čega su moguće više koncentracije lijeka te, posljedično, nuspojave. Ako se radi o prolijeku, kod ovog tipa metabolizatora učinak lijeka može biti oslabljen zbog smanjene koncentracije aktivnog oblika lijeka. Srednjebrzi metabolizatori (engl. *intermediate metabolizers*) imaju ili dva alela smanjene aktivnosti ili jedan neaktivni i jedan aktivni alel te su posljedično također moguće više koncentracije lijeka i nuspojave, no ipak u manjoj mjeri nego kod slabih metabolizatora. Brzi metabolizatori (engl. *extensive metabolizers*) imaju dva aktivna alela te stvaraju terapijske koncentracije lijeka. Vrlo brzi metabolizatori (engl. *ultrarapid metabolizers*) imaju više od dvije kopije gena pa mogu imati smanjenu koncentraciju i slabiji učinak lijeka. U ovom slučaju, ako se radi o prolijeku, moguće su visoke koncentracije aktivnog oblika lijeka te pojačan učinak odnosno nuspojave [2].

Polimorfizam enzima I. faze metabolizma uključuje varijabilnost enzima citokroma P450, primjerice CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 (Tablica 1) [2].

Tablica 1: Pregled polimorfnih enzima citokroma P450 i skupina lijekova koje metaboliziraju

Enzim citokroma P450	Skupine lijekova koje enzim metabolizira
CYP2C9	Antikonvulzivi, antidijetetici, kumarinski antikoagulansi, nesteroidni protuupalni lijekovi
CYP2C19	Antidepresivi, benzodiazepini, inhibitori protonske pumpe, antiagregacijski lijekovi
CYP2D6	Antidepresivi, neuroleptici, antiaritmici, analgetici, antiemetici, onkološki lijekovi
CYP3A	Imunosupresivi, antibiotici, antidepresivi, antiepileptici, antikoagulansi, antipsihotici, antiretrovirusni i antivirusni lijekovi, statini, protutumorski lijekovi, inhibitori tirozin-kinaze

Polimorfizam enzima II. faze metabolizma uključuje varijabilnost enzima N-acetiltransferaze (NAT), tiopurin-metiltransferaze (TMPT), glutation-S-transferaze (GST), sulfotransferaze (SULT) i uridin-difosfat-glukuronil-transferaze (UGT). UGT, primjerice, sudjeluje u metabolizmu irinotekana, a TMPT u metabolizmu tiopurina, poput azatioprina, merkaptopurina i tiogvanina. Kao što je ranije spomenuto, genske su razlike opisane i na razini prijenosa lijekova te su tako opisani polimorfizmi prijenosnika iz obitelji ABC (engl. *ATP Binding Cassette*) i SLC (engl. *Solute Carrier*). Glavni predstavnici obitelji ABC su p-glikoprotein (P-gp), važan za nastanak nuspojava lijeka, erlotinib te ABCC2/MRP2 (engl. *Multidrug Resistance Associated Protein 2*), prijenosnik koji je pokazao utjecaj na farmakokinetičke parametre mikofenolatne kiseline. Obitelji SLC pripada OATP1B1, prijenosnik s kojim su povezane nuspojave statina, kao što je rabdomioliza. Uz metaboličke enzime i prijenosnike, na razliku u odgovoru na lijek mogu utjecati i određeni aleli sustava

humanog leukocitnog antigena (HLA) i receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR). Prisutnost određenih varijanti HLA-B alela povezuje se s vrlo ozbiljnim kožnim reakcijama kod primjene alopurinola, karbamazepina ili okskarbazepina, dok se određene mutacije gena EGFR povezuju s dobrim odgovorom na liječenje inhibitorima tirozin-kinaze poput afatiniba, erlotiniba i gefitiniba [2].

1.2 Smjernice o doziranju lijekova prema rezultatima farmakogenomskog testiranja

Iako je utvrđena povezanost genskih varijabilnosti s toksičnošću ili neučinkovitošću lijekova, implementacija farmakogenomike u kliničku praksu zaostaje za znanstvenim spoznajama. Jedan je od razloga nepostojanje jasnih kliničkih smjernica i preporuka koje bi kliničarima omogućile primjenu znanja iz farmakogenomike, odnosno rezultata farmakogenetičkih testova u njihovoj svakodnevnoj kliničkoj praksi [2].

Tome su pokušale doskočiti sljedeće stručne organizacije:

Konzorcij za implementaciju kliničke farmakogenetike (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*, **CPIC**) međunarodni je konzorcij koji čine dobrovoljci te malobrojno osoblje, a svrha mu je omogućiti primjenu farmakogenetičkih testova za potrebe bolesnika. CPIC je dio zajedničkog projekta PharmGKB-a (engl. *Pharmacogenomics Knowledge Base*) i Farmakogenomske istraživačke mreže (engl. *Pharmacogenomics Research Network*, PGRN) te ima za cilj pripremu javno dostupnih, recenziranih, na dokazima utemeljenih, ažuriranih i detaljnih smjernica za primjenu u kliničkoj praksi. CPIC smjernice prate standardiziran format i uključuju sistematično određivanje razine dokaza i kliničke preporuke, koriste standardiziranu terminologiju te su objavljene u vodećim časopisima [3].

Nizozemsku farmakogenetičku radnu skupinu (engl. *The Dutch Pharmacogenetics Working Group*, **DPWG**) osnovalo je 2005. godine Nizozemsko kraljevsko farmaceutsko društvo.

DPWG čini multidisciplinski tim koji uključuje kliničke farmaceute, liječnike, kliničke farmakologe, kliničke kemičare, epidemiologe i toksikologe.

Ciljevi su DPWG-a razviti terapijske preporuke (o doziranju) temeljene na farmakogenetici te pomoći propisivačima i farmaceutima integrirajući preporuke u računalne sustave za propisivanje/izdavanje i automatizirano praćenje lijekova. DPWG se koristi metodom sistematičnog pretraživanja objavljenih radova za svaki pojedini lijek. Za sve su članke definirana dva parametra: razina dokaza za interakciju gen-lijek i klinički značaj potencijalne nuspojave, smanjenog terapijskog odgovora ili drugih kliničkih učinaka koji proizlaze iz interakcije gen-lijek [4].

1.3 The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB)

PharmGKB je javno dostupna platforma koju je razvilo Sveučilište Stanford, a financira američki Nacionalni institut za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH). Udružen je s NIH-ovom mrežom *Pharmacogenomics Research Network* (PGRN), koja pruža informacije o načinu na koji genske varijacije u ljudi utječu na odgovor na lijek. PharmGKB sakuplja, obrađuje te dijeli saznanja o vezama gen-lijek i genotip-fenotip. Na mrežnoj stranici PharmGKB-a mogu se naći sljedeće informacije, odnosno podijeljena je u sljedeće odjeljke [5].

Informacije vezane uz propisivanje uključuju kliničke smjernice i anotacije objavljenih radova. **Kliničke smjernice** daju upute na koji način prilagoditi primjenu lijeka s obzirom na genski kôd osobe koja uzima lijek. PharmGKB objavljuje i obrađuje smjernice koje pripremaju Konzorcij za implementaciju kliničke farmakogenetike, Nizozemska farmakogenetička radna skupina, Kanadska farmakogenomska mreža za sigurnu primjenu lijekova (engl. *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*, CPNDS) te druge stručne organizacije.

Anotacije objavljenih radova preporuke su o propisivanju koje se temelje na jednoj publikaciji, a ne na preporuci stručnog društva ili konzorcija. Skupina autora u tim publikacijama daje specifične preporuke o prilagodbi doze ovisno o genskoj informaciji ili predlaže algoritme koji se mogu koristiti prilikom određivanja doze. Neke skupine autora također provode statističke analize kojima se želi pokazati da primjena farmakogenomike u liječenju poboljšava ishod liječenja za bolesnika.

Anotacije informacija o lijeku objavljene na stranici PharmGKB-a uključuju informacije o lijeku koje sadrže podatke o farmakogenomici. Objavljuju se informacije o lijeku odobrene u SAD-u, Kanadi, Europi i Japanu. Anotacijama informacija o lijeku pripisana je razina podatka o farmakogenomici (PGx) definirana na PharmGKB-ovoj stranici. Informacije o lijeku određenih lijekova sadrže navode o tome kako genske varijante mogu utjecati na nuspojave ili dozu lijeka, dok druge opisuju proteine uključene u metaboliziranje lijeka. Sve anotacije informacija o lijeku sadrže opis specifičnih podataka o farmakogenomici unutar informacija o lijeku kao i pdf verziju samih informacija o lijeku s naznačenim podacima o farmakogenomici. Obradene su informacije o lijeku lijekova objavljenih u tablici genomskih biomarkera u informacijama o lijeku sa stranice američke Uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), kao i lijekova koji nisu sadržani u toj tablici, lijekova odobrenih u Europskoj uniji i objavljenih na stranici Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) te lijekova odobrenih od strane japanske Agencije za lijekove i medicinske proizvode i kanadske agencije *Health Canada*.

Dijagrami puteva lijekova prikazuju način na koji se lijekovi metaboliziraju u tijelu te djelovanje lijeka. Objavljeni dijagrami temelje se na dokazima i popraćeni su pisanim opisom. Prikazani putevi usredotočeni su na farmakokinetiku ili farmakodinamiku lijeka i prikazuju ključne gene koji kodiraju proteine uključene u procese. Veze prikazane na dijagramima

podupiru dokazi iz literature, što se može vidjeti na stranici na kojoj je pojedini dijagram prikazan. Dijagrami su obično pripremljeni u suradnji sa stručnjacima s odgovarajućeg područja te su osim na stranici PharmGKB-a obično objavljeni i u časopisu *Pharmacogenetics and Genomics*.

Sažeci vrlo važnih farmakogena (engl. *Very Important Pharmacogene*, VIP) daju pregled gena koji su osobito važni u području farmakogenomike. Napisani su za osobe koje nisu stručnjaci i koje žele naučiti nešto više o pojedinom farmakogenu. Informacije uključuju osnove o genu, poput njegove strukture, uloge njegova proteina i veze s bolestima. Sažeci VIP-ova također sadrže detaljne informacije o posebno važnim genskim varijantama ili haplotipovima. PharmGKB odlučuje o uključivanju gena u VIP skupinu ovisno o različitim čimbenicima, primjerice uzimajući u obzir spominje li se gen u informacijama o lijeku ili kliničkim smjernicama, je li dio važnih farmakogenetičkih spoznaja u nedavno objavljenoj literaturi ili je li povezan s velikim brojem lijekova na njihovoj stranici.

Kliničke anotacije sažeto prikazuju sve anotacije objavljenih dokaza s PharmGKB-ove stranice o vezi između pojedine varijante gena i lijeka. Kliničke anotacije temelje se na anotacijama varijanti, a pripremaju ih kuratori PharmGKB-a uzimajući u obzir sve anotacije koje razrađuju istu varijantu gena i isti odgovor na lijek. PharmGKB dodjeljuje razinu dokaza ovisno o količini objavljenih dokaza koji podupiru povezanost i kvaliteti samog dokaza, npr. temeljem čimbenika poput broja anotacija varijanti koje pokazuju pozitivne ili negativne rezultate i broja bolesnika uključenih u ispitivanja. Kada se u kliničku anotaciju doda nova anotacija varijante, kuratori ponovno ocjenjuju razinu dokaza, koja se može povećati ili smanjiti ovisno o rezultatima.

Anotacije varijanti sažeci su veza između pojedine varijante gena i odgovora na lijek, kako je objavljeno u pojedinoj publikaciji. Kako ih pronalaze u objavljenoj literaturi, kuratori

PharmGKB-a dodaju veze na mrežnu stranicu. Znanstvenici diljem svijeta redovito objavljuju članke u kojima se prikazuje kako pojedina genska promjena utječe na odgovor pojedinog bolesnika na lijek, npr. ima li nuspojave ili odgovara li dobro na lijek. Ti su članci indeksirani u bazi PubMed, koju kuratori PharmGKB-a pretražuju kako bi pronašli članke koji sadrže podatke o farmakogenomici te, kada ih nađu, dodali nove informacije na PharmGKB-ovu mrežnu stranicu.

1.4 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku

Sve je dublje znanje o utjecaju genskih razlika na učinak lijeka. Stoga danas postoji mogućnost primjene podataka o farmakogenomici kao ishodišta za predviđanje individualnog odgovora na lijek, što omogućuje prelazak s propisivanja na razini populacije prema individualiziranom liječenju [6-10].

Utvrđivanje uloge genske varijabilnosti u odgovoru na lijek usmjereno je najviše na identifikaciju varijacija u genima koji kodiraju: 1. ciljne molekule lijekova; 2. metaboličke enzime; i 3. transportne proteine.

Informacije o lijeku odobrene od strane regulatornih agencija sve češće sadrže podatke o farmakogenomici, što omogućuje individualizirano liječenje te optimiziranje ciljne populacije i doze lijeka, a rezultat je povećana učinkovitost lijeka i smanjenje nuspojava.

Prilikom razvoja lijeka podnositelji zahtjeva u Europskoj uniji moraju zadovoljiti zahtjeve propisane zakonima, pravilnicima i smjernicama. Najvažnije farmakogenomske smjernice objavljene su na stranicama Europske agencije za lijekove (Tablica 2) [11].

Tablica 2: Popis farmakogenomskih smjernica objavljenih na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove

Datum objave	Smjernica
21. 11. 2002.	Stajalište o terminologiji u farmakogenetici (engl. <i>Position paper on terminology in pharmacogenetics</i>)
27. 4. 2006.	Smjernica o informativnim sastancima s temom farmakogenetike (engl. <i>Guideline on pharmacogenetics briefing meetings</i>)
19. 5. 2006.	Smjernica o procesuiranju zajedničke predaje dobrovoljnih genomskih podataka američkoj Upravi za hranu i lijekove i Europskoj agenciji za lijekove unutar okvira dogovora o povjerljivosti (engl. <i>General principles Processing Joint FDA EMEA Voluntary Genomic Data Submissions within the framework of the Confidentiality Arrangement</i>)
1. 11. 2007.	ICH E15: Definicije genomskih biomarkera, farmakogenomike, farmakogenetike, genomskih podataka i kategorija obilježavanja uzoraka (engl. <i>ICH Topic E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories</i>)
15. 11. 2007.	Osvrt na farmakogenomske uzorke, testiranje i rukovanje podacima (engl. <i>Reflection paper on pharmacogenomic samples, testing and data handling</i>)
15. 11. 2007.	Osvrt na primjenu genomike u kardiovaskularnim intervencijskim ispitivanjima (engl. <i>Reflection paper on the use of genomics in cardiovascular intervention trials</i>)
1. 4. 2008.	Osvrt na farmakogenomiku u onkologiji (engl. <i>Reflection paper on pharmacogenomics in oncology</i>)
12.7. 2010.	Osvrt na istodobni razvoj farmakogenomskih biomarkera i testova u kontekstu razvoja lijeka (engl. <i>Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development</i>)
1. 12. 2010.	ICH smjernica E16 o genomskim biomarkerima povezanim s odgovorom lijeka: kontekst, struktura i format predaje kvalifikacijskih podataka (engl. <i>ICH guideline E16 on genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions</i>)
12. 7. 2011.	Osvrt o metodološkim problemima s farmakogenomskim biomarkerima u kliničkom razvoju i izboru bolesnika (engl. <i>Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection</i>)
2. 2. 2012.	Smjernica o primjeni farmakogenetičkih metodologija u ocjeni farmakokinetike lijekova (engl. <i>Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products</i>)

Tablica 2 - nastavak

Godina objave	Smjernica
20. 11. 2015.	Smjernica o ključnim aspektima za primjenu farmakogenomike u farmakovigilanciji lijekova (engl. <i>Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products</i>)
7. 7. 2017.	Idejni dokument o dodatku Smjernici o primjeni farmakogenetičkih metodologija u ocjeni farmakokinetike lijeka, koji se tiče pojmova i koncepata farmakogenomskih obilježja povezanih s metabolizmom (engl. <i>Concept paper on an addendum on terms and concepts of pharmacogenomic features related to metabolism to the Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products</i>)
6. 10. 2017.	ICH E18 Smjernica o genomskom uzorkovanju i rukovanju genomskim podacima (engl. <i>ICH guideline E18 on genomic sampling and management of genomic data</i>)
19. 3. 2018.	Smjernica o dobroj farmakogenomskoj praksi (engl. <i>Guideline on good pharmacogenomic practice</i>)

Implementaciju podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku kao i identifikaciju genomskih biomarkera tijekom razvoja lijeka podupire Radna skupina za farmakogenomiku (engl. *Pharmacogenetics Working Party, PGWP*).

Radna skupina za farmakogenomiku osnovana je 2005., a preteča joj je bila Skupina stručnjaka koja je djelovala pri znanstvenom povjerenstvu Europske agencije za lijekove, Povjerenstvu za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) od 2001.

Europska agencija za lijekove trenutno na svojim stranicama nema popis podataka o farmakogenomici u odobrenim informacijama o lijeku.

PharmaGKB surađuje s EMA-om na popisu javno dostupnih Europskih izvješća o ocjeni lijekova odobrenih centraliziranim postupkom (engl. *European Public Assessment Reports, EPAR*) koji sadrže podatke o farmakogenomici te ih objavljuje na svojim stranicama [12].

Ehmann i suradnici [13] analizirali su 517 informacija o lijeku lijekova odobrenih centraliziranim postupkom u Europskoj uniji u razdoblju od 1995. do 2014. godine. U sklopu rada dan je prikaz ukupnog broja odobrenih lijekova s farmakogenomskim biomarkerima te njihov udio u ukupnom broju odobrenih lijekova, kao i pregled indikacija lijekova u čijim se informacijama o lijeku navode farmakogenomski biomarkeri. Autori su klasificirali podatke vezane uz farmakogenomiku s obzirom na glavni učinak i funkciju u liječenju, tj. je li farmakogenomski podatak vezan uz metabolizam, prijenos ili farmakodinamiku lijeka. Također, podaci o farmakogenomici analizirani su s obzirom na dio sažetka opisa svojstava lijeka u kojem se nalaze. Zaključeno je da gotovo 15% lijekova odobrenih od strane Europske agencije za lijekove od 1995. do 2014. sadrži podatke o farmakogenomici koji imaju izravan učinak na liječenje: 4.1 Terapijske indikacije (3,5% lijekova), 4.2 Doziranje i način primjene (4,4% lijekova) i 4.3 Kontraindikacije (6,4% lijekova). Najveći broj lijekova s podacima o farmakogenomici indiciran je za liječenje malignih i imunoloških bolesti.

Autori su identificirali 48 različitih gena, od kojih 14 gena kodira ciljnu molekulu ili druge varijante koje imaju utjecaj na ishod liječenja, kao što su toksičnosti povezane s imunošću ili somatske mutacije koje utječu na ishod liječenja. Ostali su geni bili povezani s metabolizmom i prijenosom lijekova.

Osim centraliziranim postupkom, lijekovi u Europskoj uniji mogu biti odobreni i nacionalnim postupcima. Podaci o farmakogenomskim biomarkerima u informacijama o lijeku odobrenima nacionalnim postupcima u Europskoj uniji nisu javno objavljeni. Analiza sažetaka opisa svojstava lijeka lijekova odobrenih u Republici Hrvatskoj nacionalnim postupkom a za koje postoji smjernica Konzorcija za implementaciju kliničke farmakogenetike pokazala je da 28 djelatnih tvari sadrži podatak o farmakogenomici te da najveći broj njih (n=17) pripada lijekovima koji djeluju na živčani sustav (ATK skupina N).

Američki FDA je na svojim službenim stranicama objavio i redovito ažurira popis djelatnih tvari čije odobrene informacije o lijeku sadrže podatke o farmakogenomskim biomarkerima (*Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels*) [14]. FDA prednjači u implementaciji podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku [15-20].

Reis-Pardal i suradnici usporedili su farmakogenomske podatke o enzimima CYP P450 uključene u informacije o lijeku odobrene od strane FDA-a s informacijama o lijeku odobrenima u nacionalnim i centraliziranim postupcima u Europskoj uniji. Prema njihovoj analizi, informacije o lijeku odobrene od strane FDA-a u usporedbi s europskim informacijama o lijeku sadrže više podnaslova vezanih uz farmakogenetiku (51% naspram 26%), veću prevalenciju i broj farmakokinetičkih podataka o svakom metaboličkom fenotipu (59% naspram 25% i 82% naspram 48%) i više informacija o prilagodbi doze (25% naspram 5%). Autori zaključuju kako je potrebna veća usklađenost između regulatornih agencija [21].

Smjernice EMA-e i FDA-a preporučuju prospektivnu pohranu DNK uzoraka za genetičku analizu u svim fazama kliničkog razvoja. Ova preporuka uzima u obzir da kasnije mogu biti otkrivene važne, do tada nepoznate varijante [22,23].

1.5 Postupci odobravanja lijekova za primjenu u ljudi u Europskoj uniji

Na tržištu Republike Hrvatske mogu se nalaziti samo lijekovi koji imaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje je izdala Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ili Europska komisija. Odobrenje mogu dobiti lijekovi kojima je dokazana djelotvornost, sigurnost i odgovarajuća kakvoća.

U Europskoj uniji postoje četiri postupka odobravanja: centralizirani postupak (CP), postupak međusobnog priznavanja (engl. *Mutual Recognition Procedure*, MRP), decentralizirani postupak (engl. *Decentralized Procedure*, DCP) i nacionalni postupak (NP).

Centralizirani postupak (CP)

Centralizirani postupak reguliran je Uredbom (EZ) br. 726/2004 [24] i obavezan je prema Prilogu I. te Uredbe za: lijekove proizvedene biotehnološkim postupkom, poput tehnologije rekombinantne DNK, kontroliranom ekspresijom gena koji kodiraju biološki aktivne proteine u prokariotima i eukariotima, uključujući transformirane stanice sisavaca, metodama hibridoma i monoklonskih protutijela; lijekove za naprednu terapiju definirane u Uredbi (EZ) br. 1394/2007 [25], kao što su lijekovi za gensku terapiju, lijekovi za terapiju somatskim stanicama ili lijekovi dobiveni tkivnim inženjerstvom; lijekove koji sadrže novu djelatnu tvar namijenjene za liječenje sindroma stečenog nedostatka imunosti, raka, neurodegenerativnih bolesti, dijabetesa, autoimunih bolesti i drugih disfunkcija imunostnog sustava te virusnih bolesti; lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti (engl. *orphan medicinal products*). Centralizirani postupak nije obavezan ali je moguć za lijekove koji sadrže novu djelatnu tvar, lijekove koji predstavljaju značajnu terapijsku, znanstvenu ili tehničku inovaciju ili lijekove čije je odobrenje od interesa za ljudsko zdravlje, te generičke lijekove čiji je referentni lijek odobren centraliziranim postupkom [26].

Stručnu i znanstvenu ocjenu dokumentacije provodi Europska agencija za lijekove, a odobrenje izdaje Europska komisija na temelju pozitivnog mišljenja Povjerenstva za humane lijekove pri Europskoj agenciji za lijekove. Odobrenje vrijedi u svim zemljama članicama Europske unije. Naziv lijeka te uvjeti ili ograničenja vezani uz opskrbu i primjenu lijeka isti su u svim državama članicama.

Postupak međusobnog priznavanja (MRP)

Postupak međusobnog priznavanja mora se koristiti kada se za lijek želi dobiti odobrenje u nekoliko država članica EU, a lijek je već odobren u jednoj od država članica. Država članica koja je prva odobrila lijek vodi se kao referentna država članica, a ostale su države članice sudionice u postupku. U sklopu postupka odobravanja države sudionice prihvaćaju izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, uputu o lijeku i označivanje. Odobrenje izdaje nacionalno nadležno tijelo, odnosno u Hrvatskoj HALMED [26,27]. Postupak koordinira HMA (engl. *Heads of Medicines Agencies*).

Decentralizirani postupak (DCP)

Decentralizirani postupak koristi se za odobravanje lijeka za koji nije obavezan CP postupak i koji se želi odobriti u više od jedne države članice EU, a u trenutku pokretanja postupka nije odobren niti u jednoj državi članici. Postupak se pokreće istodobno u svim državama uključenima u decentralizirani postupak. Referentna država provodi ocjenu, a države sudionice u postupku prihvaćaju izvješće o ocjeni, sažetak opisa svojstava lijeka, uputu o lijeku i označivanje. Odobrenje izdaje nacionalno nadležno tijelo, odnosno u Hrvatskoj HALMED [26,27]. Postupak koordinira HMA.

Nacionalni postupak (NP)

Ako se lijek odobrava samo u jednoj državi članici, koristi se nacionalni postupak. Odobrenje izdaje nacionalno nadležno tijelo, odnosno u Hrvatskoj HALMED.

1.6 Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC)

Sažetak opisa svojstava lijeka dokument je koji sadrži sažetak stručnih informacija o lijeku odobrenih u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, namijenjen zdravstvenim radnicima, te zajedno s uputom o lijeku i označivanjem lijeka čini informacije o lijeku (engl. *Product Information*, PI). SmPC je temeljni izvor informacija o sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijeka za zdravstvenog radnika. SmPC se izrađuje za svaki farmaceutski oblik i jačinu zasebno, no u određenim je okolnostima moguća primjena zajedničkog SmPC-a. Kako bi izgled SmPC-a u Europskoj uniji bio ujednačen, postoje predlošci za izradu SmPC-a za CP, MRP/DCP i NP lijekove. SmPC se sastoji od 10 dijelova te dodatna dva dijela ako se radi o radiofarmaceuticima. Sve izmjene SmPC-a moraju biti odobrene od strane nadležnog tijela [28].

Gdje je to moguće, sažetak opisa svojstava lijeka treba sadržavati informacije o interindividualnim razlikama u farmakokinetici ili odgovorima te u kojem se opsegu takva varijabilnost može temeljiti na genetici. Stoga, gdje je to relevantno, genetički i genomski podaci trebaju biti uključeni u sažetak opisa svojstava lijeka [29].

Smjernica o sažetku opisa svojstava lijeka, čija je svrha dati preporuke o vrsti i načinu uključivanja informacija o lijeku u SmPC, predviđa uključivanje podataka o farmakogenomici u dijelove 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 i 5.2. (Tablica 3) [28, 29].

Tablica 3: Preporuke iz Smjernice o sažetku opisa svojstava lijeka vezano uz uključivanje podataka o farmakogenomici

Dio SmPC-a	Preporuka smjernice
4.1 Terapijske indikacije	Ako indikacija lijeka ovisi o određenom genotipu ili ekspresiji gena, ili o određenom fenotipu, to je potrebno navesti u sklopu indikacije.
4.2 Doziranje i način primjene	Informacije o prilagodbi doziranja ili druge informacije vezane uz doziranje u bolesnika s određenim genotipom potrebno je navesti u ovom dijelu, u odgovarajućim slučajevima uz upućivanje na druge dijelove gdje su navedeni dodatni detalji.
4.3 Kontraindikacije	Ako prisutnost određenog genotipa spada u okolnosti kada se lijek ne može dati iz sigurnosnih razlika, npr. kontraindikaciju, to je potrebno navesti.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Ispitanici ili bolesnici određenog genotipa ili fenotipa možda neće odgovoriti na liječenje ili je kod njih prisutan rizik od pojačanog farmakodinamičkog učinka ili nuspojava. To može biti posljedica nefunkcionalnih alela enzima, alternativnih metaboličkih puteva (kojima upravljaju specifični aleli), ili manjka prijenosnika. Takve je situacije potrebno jasno opisati.
4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	Ako interakcije lijeka ovise o polimorfizmu enzima koji ih metaboliziraju ili o određenim genotipima, to je potrebno navesti.
4.8 Nuspojave	Ako postoje klinički značajne razlike u pojavi nuspojava opažene u bolesnika određenog genotipa, potrebno je navesti takve informacije. Nuspojave mogu biti povezane s genski uvjetovanim metabolizmom lijeka. U ispitanika ili bolesnika u kojih nedostaje određeni enzim mogu se pojaviti nuspojave promijenjene učestalosti ili težine. To je potrebno navesti te gdje je relevantno staviti u vezu s podacima iz kliničkih ispitivanja.
5.1 Farmakodinamička svojstva	Ovdje se navode podaci o farmakogenetici iz kliničkih ispitivanja. To može uključivati podatke koji pokazuju razliku u koristi ili riziku ovisno o određenom genotipu ili fenotipu.
5.2 Farmakokinetička svojstva	Razlike u metabolizmu ovisne o polimorfnim enzimima potrebno je opisati ako su klinički značajne, uključujući kvantitativne podatke, uz upućivanje na dio 4.2 Doziranje kada je primjenjivo

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog specijalističkog rada pregledno prikazati podatke o farmakogenomici implementirane u informacije o lijeku nacionalno odobrenih lijekova u Republici Hrvatskoj ako za njih postoji smjernica Konzorcija za implementaciju kliničke farmakogenetike i/ili smjernica Nizozemske farmakogenetičke radne skupine. Također, u sklopu rada podaci o farmakogenomici kod nacionalno odobrenih lijekova usporedit će se s podacima o farmakogenomici u informacijama o lijeku za lijekove odobrene u Europskoj uniji centraliziranim postupkom i lijekove odobrene u Sjedinjenim Američkim Državama od strane FDA-a, koji su objavljeni na stranici PharmGKB-a. Rad će prikazati stupanj implementacije saznanja iz farmakogenomike u informacije o lijeku i razlikuje li se implementacija takvih podataka ovisno o regulatornom postupku (nacionalni naspram centraliziranoga) i regiji (Hrvatska, Europska unija, SAD).

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Analizirane su sve djelatne tvari u javno dostupnoj bazi lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode koje su na dan pristupanja podacima bile odobrene nacionalnim postupkom i za koje je bila objavljena CPIC i/ili DPWG smjernica za doziranje na PharmGKB-ovoj stranici. Djelatna tvar odobrena nacionalnim postupkom koja je istodobno bila odobrena i centraliziranim postupkom, u obliku jednokomponentnog i/ili višekomponentnog lijeka, u istom ili različitom sastavu od onoga odobrenoga nacionalnim postupkom, nije se analizirala.

Ako je djelatna tvar bila odobrena nacionalnim postupkom i imala važeće rješenje, bez obzira na to je li lijek bio stavljen u promet ili nije te je li bio naznačen trajan ili privremen prekid opskrbe ili nestašica - dakle, bez obzira na status, ta je djelatna tvar analizirana.

Za svaki je analizirani lijek regulatorni postupak kojim je lijek odobren provjeren na sljedeći način: ako je u bazi lijekova postojala poveznica na Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku na mrežnoj stranici CMDh/HMA-a (engl. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*, CMDh/*The Heads of Medicines Agencies*, HMA), zabilježeno je da se radi o MRP/DCP postupku, a ako poveznice nije bilo ili je Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku objavio HALMED, zabilježeno je da se radi o NP postupku.

Analizirani su i anatomsko-terapijsko-kemijska (ATK) klasifikacija djelatne tvari, navođenje farmakogenomskog biomarkera u sažetku opisa svojstava lijeka i dio SmPC-a u kojem se navodi te kakvu informaciju sadrži prema PGx definiciji [30].

Razina podataka o farmakogenomici prema PGx definiciji opisana je na sljedeći način.

PGx podatak zahtijeva testiranje: Informacije o lijeku navode ili impliciraju da je prije primjene lijeka potrebno provesti određenu vrstu testiranja gena, proteina ili kromosoma, uključujući genetičko testiranje, testiranje funkcionalnog proteina, citogenetičko ispitivanje, itd. Taj zahtjev može se odnositi samo na određenu podskupinu bolesnika. PharmGKB smatra da ako informacije o lijeku navode da je određena varijanta indikacija za primjenu lijeka, to implicira zahtjev za testiranjem. Ako informacije o lijeku navode da „je potrebno“ provesti testiranje, to se također interpretira kao zahtjev.

PGx podatak preporučuje testiranje: Informacije o lijeku navode ili impliciraju da se prije primjene lijeka preporučuje provesti određena vrsta testiranja gena, proteina ili kromosoma, uključujući genetičko testiranje, testiranje funkcionalnog proteina, citogenetičko ispitivanje, itd. Takva preporuka može se odnositi samo na određenu podskupinu bolesnika. PharmGKB smatra da informacije o lijeku koje navode da je testiranje „potrebno razmotriti“, preporučuju testiranje.

PGx podatak nalaže intervenciju: Informacije o lijeku ne razmatraju genetičko ili druga testiranja gena/proteina/varijanti kromosoma, ali sadrže informacije o promjenama u djelotvornosti, doziranju ili toksičnosti kao posljedicama prisutnosti takvih varijanti. Informacije o lijeku mogu navoditi kontraindikaciju lijeka u određenoj podskupini bolesnika, ali ne zahtijevaju niti preporučuju testiranje gena, proteina ili kromosoma.

Informativan PGx podatak: Informacije o lijeku navode da je gen ili protein uključen u metabolizam ili farmakodinamiku lijeka, ali se ne navodi informacija koja upućuje na to da varijacija u tim genima/proteinima dovodi do promijenjenog odgovora.

Analiziralo se i navođenje genomskog biomarkera u uputi o lijeku.

Podaci su obrađeni prema djelatnoj tvari i rješenju.

Pri analizi prema djelatnoj tvari postupalo se na sljedeći način.

Ako su u istom SmPC-u bili prisutni PGx podaci različite razine, uzet je u obzir onaj više razine, npr. onaj koji nalaže intervenciju naspram onog koji je informativan. Ako su u različitim SmPC-ima za istu djelatnu tvar bili prisutni PGx podaci različite razine, pri obradi prema djelatnoj tvari uzet je u obzir onaj više razine. Ako su se u različitim SmPC-ima za istu djelatnu tvar PGx podaci nalazili u različitim dijelovima i/ili različitom broju dijelova, pri obradi prema djelatnoj tvari uzeti su u obzir svi dijelovi u kojima se PGx podatak spominje. Na primjer, tijekom analize tramadola utvrđeno je da su određeni lijekovi imali PGx podatak informativnog karaktera te da se genomski biomarker nalazio u dijelovima 4.5 i 5.2 SmPC-a, dok su drugi lijekovi imali PGx podatak koji nalaže intervenciju te se biomarker nalazio u dijelovima 4.4 i 5.2. U analizi po djelatnoj tvari uzet je u obzir PGx podatak koji nalaže intervenciju te dijelovi 4.4, 4.5 i 5.2. U rezultatima su navedene sve specifičnosti pojedinih djelatnih tvari.

Napravljen je pregled vrsta preporuka u sažecima CPIC i DPWG smjernica za nacionalno odobrene lijekove te pregled implementacije tih preporuka u nacionalno odobrenim lijekovima.

3.2 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku lijekova odobrenih od strane Europske komisije (CP lijekovi) i američke Uprave za hranu i lijekove (FDA lijekovi)

Analizirane su djelatne tvari za koje je na stranici PharmGKB-a navedena prisutnost PGx podatka u informacijama o lijeku. Analizirana je razina PGx podatka prema definiciji PharmGKB-a te genomski biomarker na koji se PGx podatak odnosi. Također je analizirana ATK klasifikacija djelatne tvari. Dodatno su uspoređene vrste podataka o farmakogenomici u informacijama o lijeku djelatnih tvari odobrenih i od strane Europske komisije i američke Uprave za hranu i lijekove te djelatnih tvari koje istodobno imaju nacionalno odobrenje u Hrvatskoj i odobrenje FDA-a.

Podacima na mrežnim stranicama PharmGKB-a, HALMED-a i EMA-e pristupljeno je 8. listopada 2018. Podaci su spremljeni i potom analizirani.

4. REZULTATI

4.1 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Na PharmGKB-ovoj je stranici na dan pristupanja podacima bilo objavljeno 20 CPIC smjernica i 57 DPWG smjernica, odnosno 38 sažetaka CPIC smjernica i 57 sažetaka DPWG smjernica za ukupno 69 djelatnih tvari. Sedam CPIC smjernica odnosilo se na više od jedne djelatne tvari. Primjerice, smjernica koja se odnosila na tricikličke antidepresive obuhvaćala je amitriptilin, klomipramin, dezipramin, doksepin, imipramin, nortriptilin i trimipramin. S obzirom na to da unutar smjernica koje su obuhvaćale različite djelatne tvari preporuke nisu nužno bile iste ili su se odnosile na različite genomske biomarkere za različite tvari, analizirali su se sažeci smjernica objavljeni za svaku pojedinu tvar. DPWG smjernice objavljene su za svaku tvar pojedinačno, ali su također analizirani samo sažeci. Ukupno 30 djelatnih tvari odnosilo se na lijekove odobrene nacionalno prema NP ili MRP/DCP postupcima koji nisu istodobno bili odobreni centraliziranim postupkom (Tablica 4).

Tablica 4: Pregled broja djelatnih tvari za koje je postojala CPIC i/ili DPWG smjernica na stranici PharmGKB-a

Postupak odobrenja	Broj djelatnih tvari
nacionalan u RH	30
centraliziran u EU i nacionalan u RH*	17
centraliziran u EU	7
nije odobrena centralizirano u EU niti nacionalno u RH	15
ukupno	69**

* Npr., aripiprazol je odobren centraliziranim postupkom u EU i nacionalnim postupkom u RH

** Jedna od 69 djelatnih tvari odnosila se na skupinu hormonskih kontraceptiva za sistemsku primjenu

CPIC smjernice sadržavale su informaciju o jednom, dvama ili trima genomskim biomarkerima, dok su sve DPWG smjernice sadržavale informaciju o jednom biomarkeru (Tablica 5).

Tablica 5: Pregled broja biomarkera na koje se odnosio pojedini sažetak CPIC i DPWG smjernice

Smjernica	Broj biomarkera	Broj djelatnih tvari
CPIC	1	30
	2	7
	3	1
DPWG	1	57

Za ukupno 23 djelatne tvari postojale su i CPIC i DPWG smjernica. U CPIC smjernicama navedeni su farmakogenomski podaci o ukupno 15 različitih genomskih biomarkera, a u DPWG smjernicama o ukupno 10 različitih biomarkera (Tablica 6).

Tablica 6: Pregled biomarkera prisutnih u CPIC i DPWG smjernicama za ukupno 69 djelatnih tvari

CPIC	DPWG
CFTR	CYP2C19
CYP2C19	CYP2C9
CYP2C9	CYP2D6
CYP2D6	CYP3A5
CYP3A5	DPYD
CYP4F2	F5
DPYD	HLA-B
G6PD	TPMT
HLA-A	UGT1A1
HLA-B	VKORC1
IFNL3	
SLCO1B1	
TPMT	
UGT1A1	
VKORC1	

Za 30 djelatnih tvari odobrenih isključivo nacionalnim postupkom objavljeno je ukupno 15 sažetaka CPIC smjernica i 25 sažetaka DPWG smjernica (Tablica 7).

Tablica 7: Pregled broja biomarkera na koje se odnosio pojedini sažetak CPIC i DPWG smjernice za nacionalno odobrene lijekove

Smjernica	Broj biomarkera	Broj djelatnih tvari
CPIC	1	11
	2	3
	3	1
DPWG	1	25

Za ukupno 10 djelatnih tvari postojala je i CPIC i DPWG smjernica. U CPIC smjernicama navedeni su farmakogenomski podaci o ukupno 9 različitih genomskih biomarkera, a u DPWG smjernicama o ukupno 5 različitih biomarkera (Tablica 8).

Tablica 8: Pregled biomarkera prisutnih u CPIC i DPWG smjernicama za ukupno 30 djelatnih tvari odobrenih nacionalnim postupkom

CPIC	DPWG
CYP2C19	CYP2C19
CYP2C9	CYP2C9
CYP2D6	CYP2D6
CYP4F2	DPYD
DPYD	TPMT
HLA-A	
HLA-B	
TPMT	
VKORC1	

Analizom vrsta preporuka za ukupno 30 djelatnih tvari sadržanih u sažecima CPIC i DPWG smjernica utvrđeno je da su najčešće vrste preporuka bile primjena alternativnog lijeka i smanjenje doze. U sažecima CPIC smjernica bilo je sadržano ukupno 7 različitih vrsta preporuka, a u sažecima DPWG smjernica 12 vrsta preporuka. Većina je sažetaka sadržavala više od jedne vrste preporuke (Tablice 9 i 10).

Tablica 9: Pregled vrsta preporuka u sažecima CPIC smjernica za nacionalno odobrene lijekove

Vrsta preporuke	Broj smjernica
primjena alternativnog lijeka	13
smanjenje doze	9
titracija doze	5
bez preporuke	0
praćenje koncentracije	1
oprez zbog mogućih nuspojava	0
povećanje doze	1
oprez zbog mogućeg neodgovarajućeg odgovora	0
prilagodba doze prema kliničkom odgovoru	0
praćenje odgovora	0
algoritmi	1
kontraindikacija	1
prilagodba doze prema koncentraciji u plazmi	0
izbjegavanje istodobne primjene inhibitora CYP2D6	0

Tablica 10: Pregled vrsta preporuka u sažecima DPWG smjernica za nacionalno odobrene lijekove

Preporuka	Broj smjernica
primjena alternativnog lijeka	15
smanjenje doze	9
titracija doze	4
bez preporuke	6
praćenje koncentracije	5
oprez zbog mogućih nuspojava	5
povećanje doze	3
oprez zbog mogućeg neodgovarajućeg odgovora	4
prilagodba doze prema kliničkom odgovoru	2
praćenje odgovora	1
algoritmi	0
kontraindikacija	0
prilagodba doze prema koncentraciji u plazmi	1
izbjegavanje istodobne primjene inhibitora CYP2D6	1

Analizom implementacije preporuka iz sažetaka CPIC i DPWG smjernica u nacionalno odobrene lijekove utvrđeno je sljedeće: preporuka iz sažetka CPIC smjernice implementirana je u lijekove za 2 djelatne tvari, a preporuka iz sažetka DPWG smjernice implementirana je u lijekove za 1 djelatnu tvar; preporuka iz sažetka CPIC smjernice djelomično je implementirana u lijekove za 6 djelatnih tvari, a preporuka iz sažetka DPWG smjernice djelomično je implementirana u lijekove za 4 djelatne tvari; preporuka iz sažetka CPIC smjernice nije implementirana u lijekove za 8 djelatnih tvari, dok preporuka iz sažetka DPWG

smjernice nije implementirana u lijekove za 16 djelatnih tvari. Za tri je djelatne tvari analizirana implementacija podataka za dva genomska biomarkera. Kod pet je djelatnih tvari zabilježena različita razina PGx podatka u različitim lijekovima te je implementacija analizirana za svaku razinu PGx podatka. Dvije su djelatne tvari imale istu razinu PGx podatka u različitim lijekovima, no različitu implementaciju (Tablica 11).

Tablica 11: Pregled implementacije preporuka iz sažetaka CPIC i DPWG smjernica u nacionalno odobrene lijekove

Djelatna tvar	Biomarker	Vrsta PGx podatka	Implementacija CPIC smjernice	Implementacija DPWG smjernice
amitriptilin	CYP2C19	informativan	NE	NE
amitriptilin	CYP2D6	informativan	NE	NE
azatioprin	TPMT	nalaže intervenciju	NE	NE
azatioprin	TPMT	nalaže intervenciju	djelomično DA	djelomično DA
citalopram	CYP2C19	nalaže intervenciju	djelomično DA	NE
escitalopram	CYP2C19	nalaže intervenciju	djelomično DA	NE
fenitoin	CYP2C9	nema PGx	NP*	NP*
fenitoin	HLA-B	nema PGx	NP*	NP*
fluorouracil	DPYD	nalaže intervenciju	NE	NE
fluorouracil	DPYD	predlaže testiranje	djelomično DA	djelomično DA
fluorouracil	DPYD	predlaže testiranje	NE	NE
fluvoksamin	CYP2D6	informativan	NE	/
gliklazid	CYP2C9	nema PGx	/	bez preporuke**
haloperidol	CYP2D6	nalaže intervenciju	/	djelomično DA
karbamazepin	HLA-B	predlaže testiranje	DA	/
karbamazepin	HLA-A	predlaže testiranje	DA	/
karbamazepin	HLA-A	nema PGx	NP*	/
karvedilol	CYP2D6	nalaže intervenciju	/	bez preporuke**

Tablica 11 - nastavak

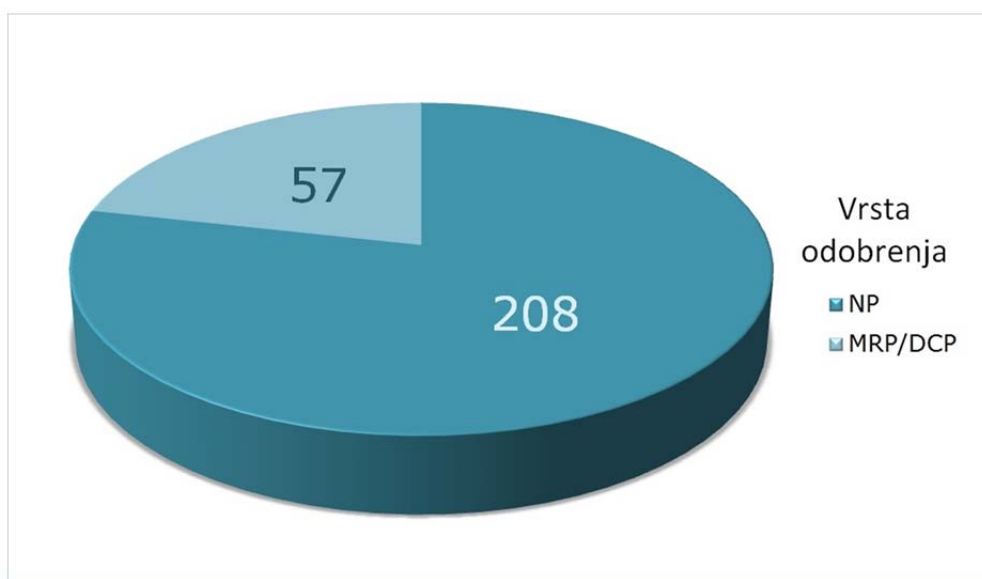
Djelatna tvar	Biomarker	Vrsta PGx podatka	Implementacija CPIC smjernice	Implementacija DPWG smjernice
karvedilol	CYP2D6	informativan	/	bez preporuke**
klozapin	CYP2D6	informativan	/	bez preporuke**
kodein	CYP2D6	nalaže intervenciju	DA	DA
lansoprazol	CYP2C19	informativan	/	NE
metoprolol	CYP2D6	nalaže intervenciju	/	NE
metoprolol	CYP2D6	informativan	/	NE
mirtazapin	CYP2D6	informativan	/	bez preporuke**
moklobemid	CYP2C19	informativan	/	bez preporuke**
oksikodon	CYP2D6	informativan	/	NE
okskarbazepin	HLA-B	predlaže testiranje	djelomično DA	/
omeprazol	CYP2C19	informativan	/	NE
ondanzetron	CYP2D6	informativan	NE	/
paroksetin	CYP2D6	informativan	NE	NE
propafenon	CYP2D6	nalaže intervenciju	/	NE
rabeprazol	CYP2C19	informativan	/	bez preporuke**
risperidon	CYP2D6	informativan	/	NE
sertralin	CYP2C19	informativan	NE	NE
tamoksifen	CYP2D6	nalaže intervenciju	NE	NE
tramadol	CYP2D6	informativan	/	NE
tramadol	CYP2D6	nalaže intervenciju	/	djelomično DA
varfarin	CYP2C9	nalaže intervenciju	djelomično DA	/
varfarin	CYP4F2	nema PGx	NP*	/
varfarin	VKORC1	nalaže intervenciju	djelomično DA	/
venlafaksin	CYP2D6	informativan	/	NE

* Nije primjenjivo

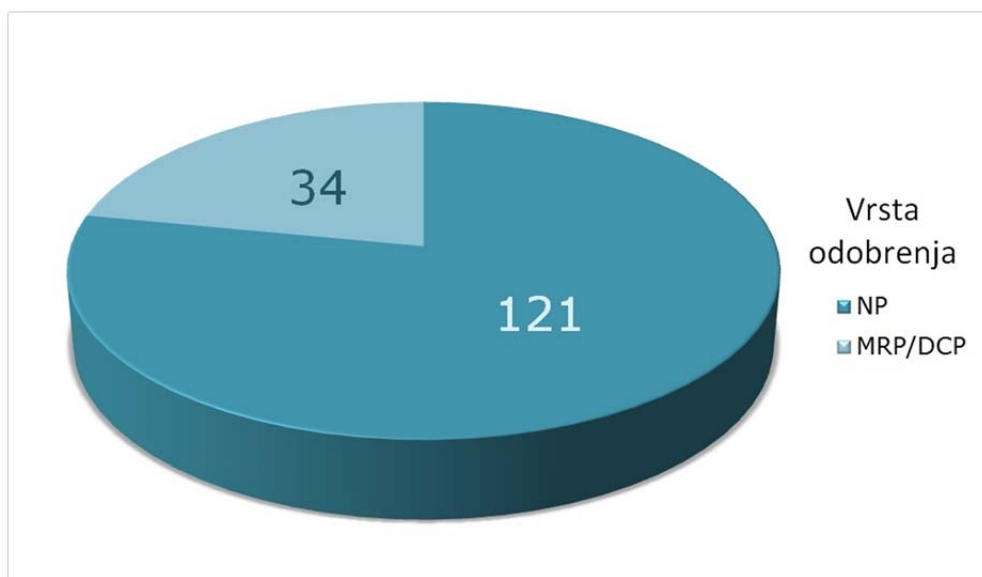
** Smjernica ne sadrži preporuku

Analizirano je ukupno 265 lijekova ako se u obzir uzimalo zasebno rješenje, odnosno 155 sažetaka opisa svojstava lijeka. Analiza prema vrsti nacionalnog odobrenja (nacionalno odobrenje u RH NP postupkom ili MRP/DCP postupcima) otkrila je kako je većina lijekova odobrena NP postupkom (78%) (Slike 1 i 2).

Na dan pristupanja podacima nacionalnim je postupkom u Republici Hrvatskoj bila odobrena ukupno 901 djelatna tvar, odnosno postojalo je ukupno 3596 važećih rješenja.

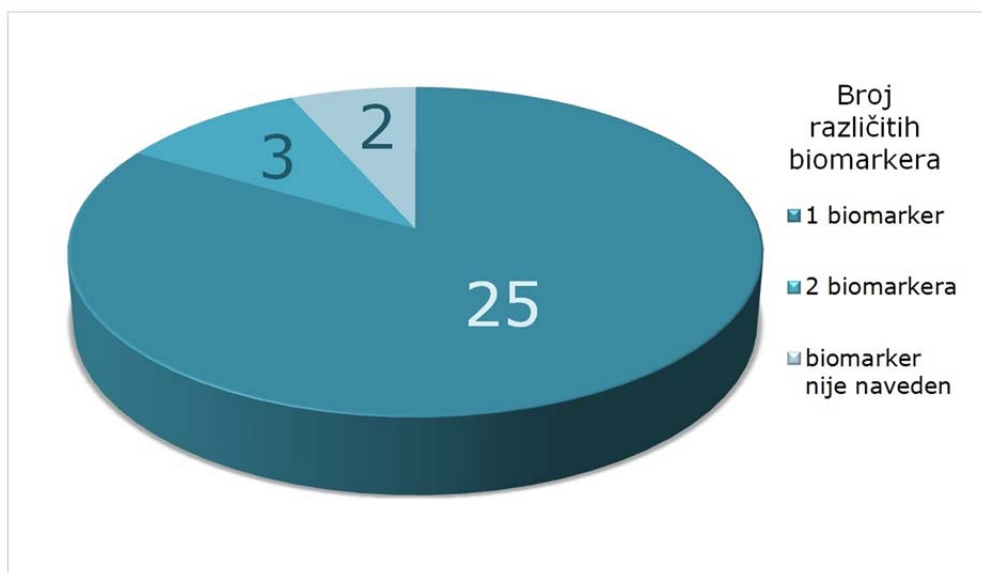


Slika 1: Pregled rezultata analize postupka davanja odobrenja ako se uzimalo u obzir pojedinačno rješenje



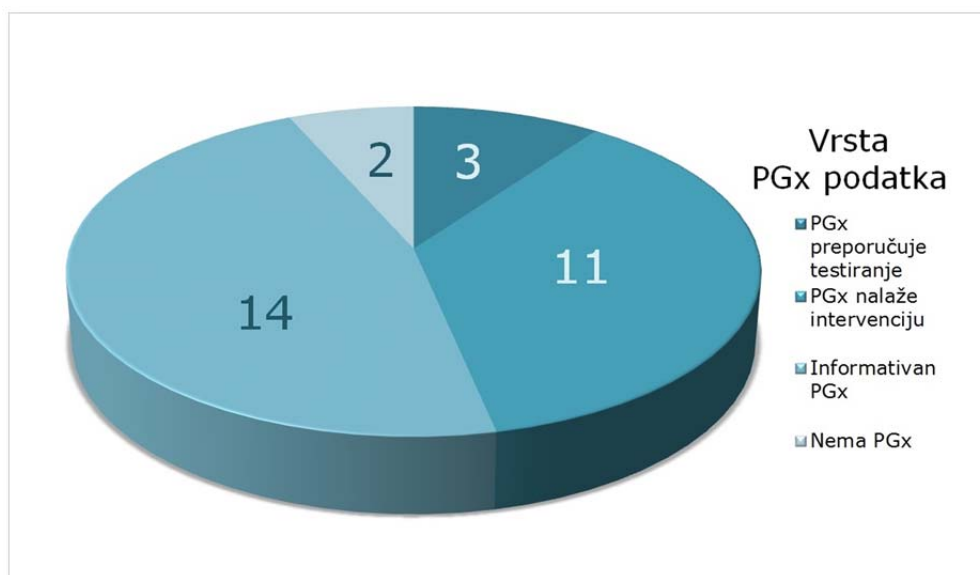
Slika 2: Pregled rezultata analize postupka davanja odobrenja ako se uzimao u obzir broj sažetaka opisa svojstava lijeka

U analizi broja različitih biomarkera koji se navode u sažetku opisa svojstava lijeka pojedinih djelatnih tvari, ustanovljeno je da je za najveći broj djelatnih tvari naveden po jedan biomarker (n=25), a za manji dio (n=3) djelatnih tvari dva biomarkera. SmPC-ovi za dvije djelatne tvari nisu sadržavali podatke o biomarkeru (Slika 3).



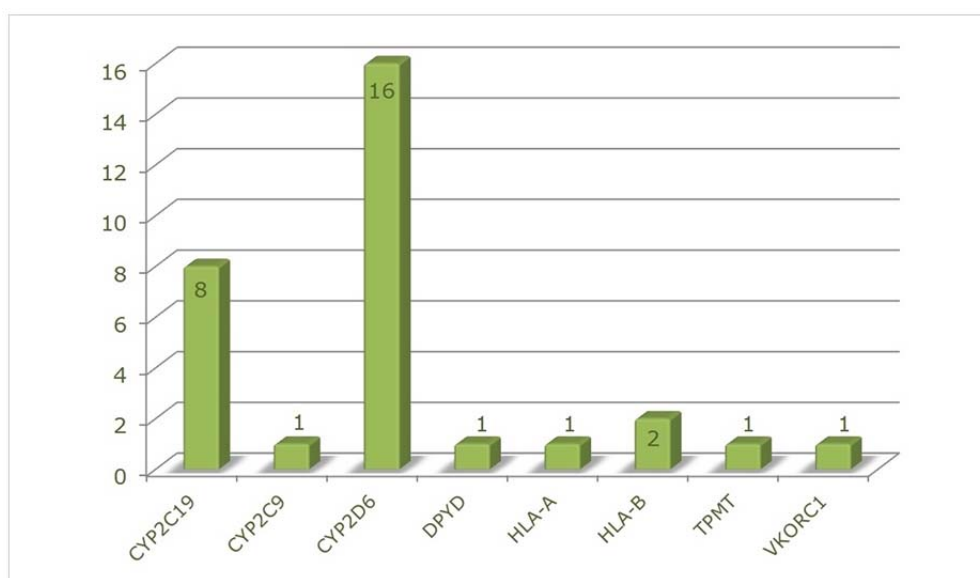
Slika 3: Pregled broja različitih biomarkera navedenih u sažetku opisa svojstava lijeka u analizi prema djelatnoj tvari

Analizom učestalosti različitih vrsta podataka o farmakogenomici u sažetku opisa svojstava lijeka po djelatnoj tvari utvrđeno je da njih 14 sadrži podatak informativnog karaktera, njih 11 podatak koji nalaže intervenciju, a njih 3 podatak koji preporučuje genetičko testiranje (Slika 4). Četiri djelatne tvari imale su podatak o farmakogenomici različite razine u različitim sažecima opisa svojstava lijeka. Jedna djelatna tvar nije imala podatak za jedan od dva biomarkera u jednom SmPC-u. Od 30 djelatnih tvari nacionalno odobrenih lijekova, SmPC-ovi dviju djelatnih tvari nisu sadržavali podatke o farmakogenomici.



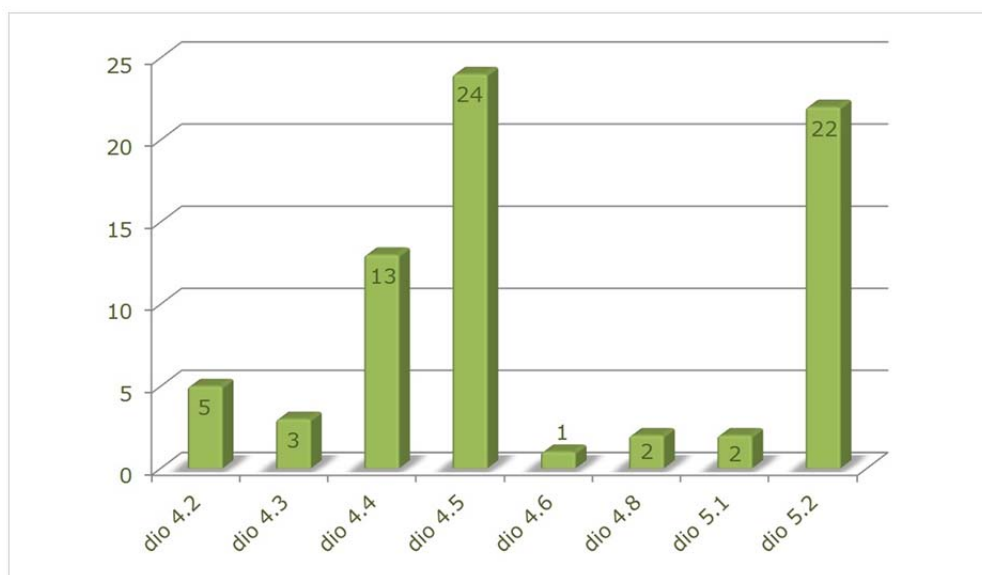
Slika 4: Zastupljenost različitih vrsta PGx podataka u sažecima opisa svojstava lijeka u analizi prema djelatnoj tvari

Analizom vrste biomarkera koja je bila prisutna u sažecima opisa svojstava lijeka utvrđeno je da se u nešto više od 50% slučajeva radi o biomarkeru CYP2D6. Drugi po učestalosti bio je CYP2C19, koji se nalazio u sažecima opisa svojstava lijeka 8 djelatnih tvari, a zatim su slijedili HLA-B, koji se nalazio u 2 SmPC-a, te HLA-A, CYP2C9, DPYD, TPMT i VKORC1, koji su se nalazili u sažecima opisa svojstava lijeka jedne djelatne tvari (Slika 5). SmPC-ovi za tri djelatne tvari sadržavali su podatke o dva različita biomarkera.



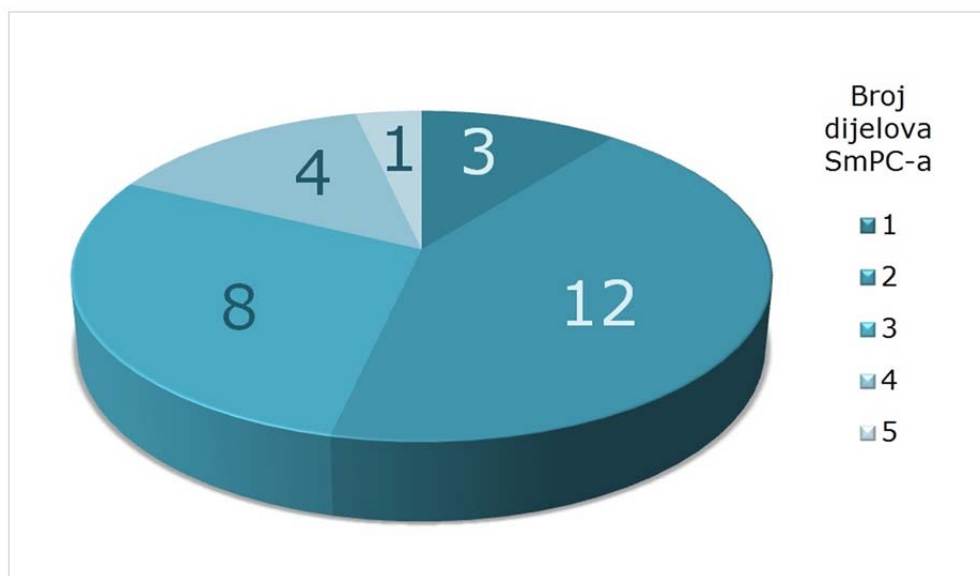
Slika 5: Pregled biomarkera prisutnih u sažecima opisa svojstava lijeka u analizi po djelatnoj tvari

Napravljena je i analiza dijelova sažetaka opisa svojstava lijeka u kojima se podatak o farmakogenomici nalazio. 33,3% podataka o farmakogenomici nalazilo se u dijelu 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija, 30,6% u dijelu 5.2 Farmakokinetička svojstva, 18,0% u dijelu 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, 6,9% u dijelu 4.2 Doziranje i način primjene, 4,2 % u dijelu 4.3 Kontraindikacije, po 2,8% u dijelovima 4.8 Nuspojave i 5.1 Farmakodinamička svojstva, te 1,4% u dijelu 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje (Slika 6). Za četiri djelatne tvari lijekovi su imali SmPC-ove s biomarkerom prisutnim u različitim dijelovima i/ili različitom broju dijelova SmPC-a.



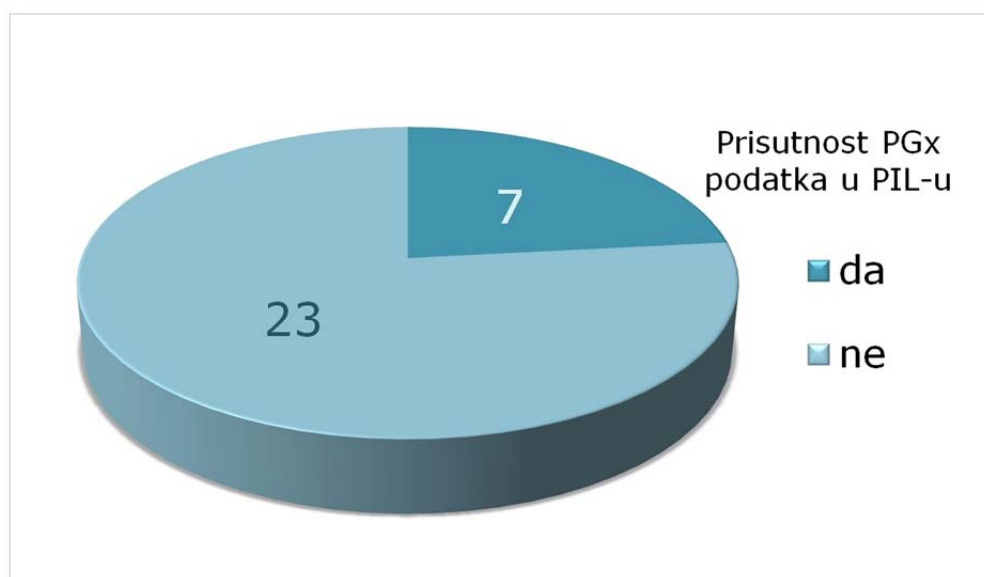
Slika 6: Pregled dijelova sažetaka opisa svojstava lijeka u kojima se PGx podatak nalazio u analizi prema djelatnoj tvari

Dodatno je analiziran i broj dijelova sažetka opisa svojstava lijeka u kojima se navodio podatak o farmakogenomici. Kod jedne se djelatne tvari podatak o farmakogenomici nalazio u 5 različitih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka, što je najveći zabilježen broj. Najviše je bilo djelatnih tvari za koje se PGx podatak navodio u dva ili tri dijela SmPC-a (Slika 7).



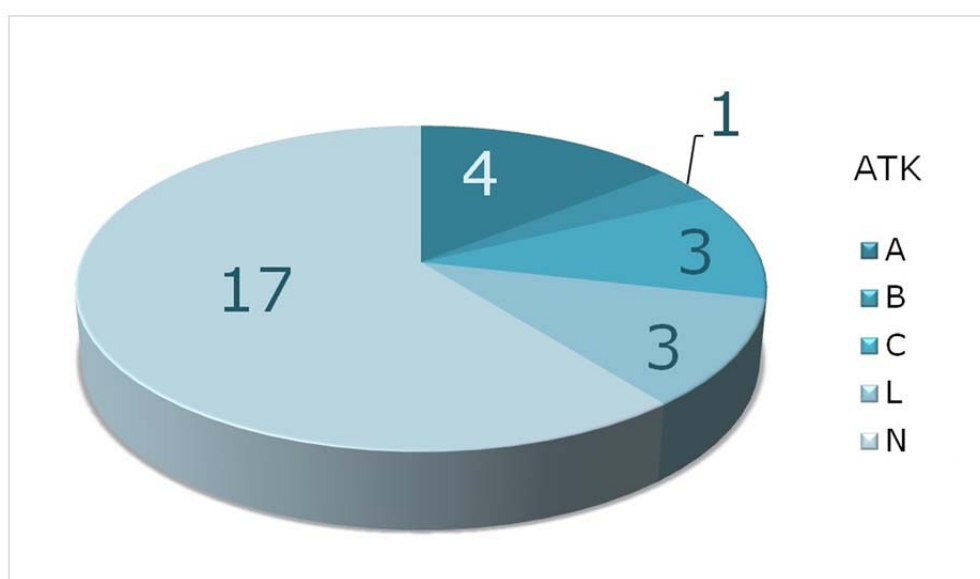
Slika 7: Pregled broja različitih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka u kojima se nalazio PGx podatak u analizi prema djelatnoj tvari

Osim prisutnosti podataka o farmakogenomici u sažetku opisa svojstava lijeka, analiziralo se i navođenje podataka o farmakogenomici u uputi o lijeku. Analizom se utvrdilo da je od 28 djelatnih tvari za koje je postojao podatak o farmakogenomici u SmPC-u, njih 7 također imalo podatak o farmakogenomici u uputi o lijeku, dok 21 djelatna tvar nije imala PGx podatak u uputi o lijeku. Za dvije djelatne tvari od njih 7, neki lijekovi su imali podatak o farmakogenomici prisutan u uputi o lijeku, a neki nisu. Dvije djelatne tvari za koje nije postojao podatak o farmakogenomici u sažetku opisa svojstava lijeka nisu imale naveden podatak o farmakogenomici niti u uputi o lijeku (Slika 8).



Slika 8: Pregled prisutnosti PGx podatka u uputi o lijeku u analizi po djelatnoj tvari

Naposljetku, provedena je analiza djelatnih tvari s podacima o farmakogenomici prema ATK klasifikaciji lijekova. Sedamnaest djelatnih tvari pripadalo je skupini lijekova koji djeluju na živčani sustav, njih četiri skupini lijekova s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari, a slijedili su lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav i lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori (n=3). Jedan je lijek bio iz skupine lijekova koji djeluju na krv i krvotvorne organe (Slika 9).



Slika 9: Pregled broja djelatnih tvari prema ATK oznaci

4.2 Implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku lijekova odobrenih od strane Europske komisije (CP lijekovi) i američke Uprave za hranu i lijekove (FDA lijekovi)

Na stranici PharmGKB-a na dan pristupanja podacima bilo je objavljeno ukupno 88 djelatnih tvari lijekova odobrenih od strane Europske komisije, odnosno CP lijekova, te 243 djelatne tvari lijekova odobrenih od strane američke Uprave za hranu i lijekove, odnosno FDA lijekova, za koje je naveden genomski marker i razina podatka o farmakogenomici. U informacijama o lijeku CP lijekova utvrđeno je 49 različitih biomarkera, a u informacijama o lijeku FDA lijekova njih 86 (Tablice 12 i 13).

Tablica 12: Pregled genomskih biomarkera prisutnih u informacijama o lijeku CP lijekova

R.b.	Odobreni simbol*	Odobreni naziv*	Broj djelatnih tvari**
1	ABCB1	ATP-vezujuća kazeta, podobitelj B, član 1	1
2	ADRB2	adrenoceptor beta 2	1
3	ALK	ALK receptorska tirozin kinaza	2
4	APOB	apolipoprotein B	1
5	ASS1	argininosukcinat sintetaza 1	1
6	BCR-ABL1	BCR aktivator RhoGEF-a i GTP-aze-ABL protoonkogen 1, nereceptorska tirozin kinaza	5
7	BLVRB	biliverdin reduktaza B	1
8	BRAF	B-Raf protoonkogen, serin/treonin kinaza	3
9	CCR5	receptor 5 za kemokin c-c motiva (gen/pseudogen)	1
10	CFTR	transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu	1
11	CPS1	karbamoil-fosfat sintetaza 1	1
12	CYB5R3	citokrom b5 reduktaza 3	1
13	CYP1A2	citokrom P450, obitelj 1, podobitelj A, član 2	1
14	CYP2B6	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj B, član 6	1
15	CYP2C19	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj C, član 19	7
16	CYP2C9	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj C, član 9	2
17	CYP2D6	citokrom P450 obitelj 2, podobitelj D, član 6	13
18	CYP3A4	citokrom P450 obitelj 3, podobitelj A, član 4	20

Tablica 12 - nastavak

R.b.	Odobreni simbol gena*	Odobreni naziv gena*	Broj djelatnih tvari**
19	delecija 17p***	nije primjenjivo	1
20	delecija 5***	nije primjenjivo	1
21	DPYD	dihidropirimidin dehidrogenaza	1
22	EGFR	receptor epidermalnog faktora rasta	4
23	ERBB2	erb-b2 receptorska tirozin kinaza 2	5
24	ESR1, ESR2	estrogenski receptor 1, 2	2
25	F5	koagulacijski faktor V	2
26	FIP1L1	faktor koji stupa u interakciju s PAPOLA i CPSF1	1
27	G6PD	glukoza-6-fosfat dehidrogenaza	4
28	GBA	beta-glukozilceramidza	1
29	HLA-B	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred I, B	1
30	HLA-DQA1	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred II, DQ alfa 1	1
31	HLA-DRB1	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred II, DR beta 1	1
32	IFNL3	interferon lambda 3	2
33	KIT	KIT protoonkogen, receptorska tirozin kinaza	1
34	KRAS	KRAS protoonkogen, GTP-aza	3
35	LDLR	receptor za lipoproteine niske gustoće	1
36	MKI67	marker proliferacije Ki-67	1
37	MS4A1	transmembranske 4-člane domene A1	3
38	NAGS	N-acetilglutamat sintetaza	1
39	OTC	ornitin karbamoil transferaza	1
40	PCSK9	proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9	1
41	PDGFRB	beta receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita	1
42	PML-RARA	promijelocitna leukemija-receptor za retinoatnu kiselinu alfa	1
43	RET	ret protoonkogen	1
44	SERPINC1	serpin, obitelj C, član 1	1
45	SLC22A2	prijenosnik otopljenih tvari ,obitelj 22, član 2	1
46	TNFRSF8	superobitelj receptora za TNF, član 8	1
47	TNFSF13B	superobitelj TNF-a, član 13b	1
48	TPMT	tiopurin S-metiltransferaza	1
49	UGT1A1	UDP-glukoronozil transferaza, obitelj 1, član A1	4
50	Bez biomarkera		1

* Odobreni prema Povjerenstvu za nomenklaturu gena HUGO (engl. *HUGO Gene Nomenclature Committee*)

** Broj djelatnih tvari u čijim se informacijama o lijeku biomarker pojavljuje

*** Ne odnosi se na kodirajući gen i nije obuhvaćeno nomenklaturom gena

Tablica 13: Pregled genomskih biomarkera prisutnih u informacijama o lijeku FDA lijekova

R.b.	Odobreni simbol*	Odobreni naziv*	Broj djelatnih tvari**
1	AKR1D1	aldo-keto reduktaza, obitelj 1, član D1	1
2	ALK	ALK receptorska tirozin kinaza	5
3	AMACR	alfa-metilacil-CoA racemaza	1
4	APOE	apolipoprotein E	1
5	ARG1	arginaza 1	1
6	ASL	argininosukcinat liaza	1
7	ASS1	argininosukcinat sintetaza 1	2
8	BCHE	butirilkolinesteraza	1
9	BCR-ABL1	BCR aktivator RhoGEF-a i GTP-aze-ABL protoonkogen 1, nereceptorska tirozin kinaza	9
10	BRAF	B-Raf protoonkogen, serin/treonin kinaza	8
11	BRCA1, BRCA2	BRCA1, BRCA2, povezana s popravkom DNK	3
12	CACNA1S	kalcijev kanal ovisan o naponu, podjedinica alfa1 S	5
13	CASR	receptor osjetljiv na kalcij	1
14	CCR5	receptor 5 za kemokin c-c motiva (gen/pseudogen)	1
15	CD274	molekula CD274	5
16	CFTR	transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu	3
17	CPS1	karbamoil-fosfat sintetaza 1	2
18	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	citokrom b5 reduktaza 1, 2, 3 ,4	5
19	CYP17A1	citokrom P450, obitelj 17, podobitelj A, član 1	1
20	CYP1A2	citokrom P450, obitelj 1, podobitelj A, član 2	1
21	CYP27A1	citokromP450, obitelj 27, podobitelj A, član 1	1
22	CYP2B6	citokromP450, obitelj 2, podobitelj B, član 6	2
23	CYP2C19	citokromP450, obitelj 2, podobitelj C, član 19	23
24	CYP2C8	citokromP450, obitelj 2, podobitelj C, član 8	1
25	CYP2C9	citokromP450, obitelj 2, podobitelj C, član 9	9
26	CYP2D6	citokromP450, obitelj 2, podobitelj D, član 6	66
27	CYP3A	citokromP450, obitelj 3	1
28	CYP3A4	citokromP450, obitelj 3, podobitelj A, član 4	2
29	CYP3A5	citokromP450, obitelj 3, podobitelj A, član 5	1

Tablica 13 - nastavak

R.b.	Odobreni simbol*	Odobreni naziv*	Broj djelatnih tvari**
30	CYP7A1	citokromP450, obitelj 7, podobitelj A, član 1	1
31	delecija 11q***	nije primjenjivo	1
32	delecija 17p***	nije primjenjivo	2
33	delecija 5q***	nije primjenjivo	1
34	DHCR7	7-dehidrokolesterol reduktaza	1
35	DMD	distrofin	1
36	DPYD	dihidropirimidin dehidrogenaza	2
37	EGFR	receptor epidermalnog faktora rasta	7
38	ERBB2	erb-b2 receptorska tirozin kinaza 2	9
39	ESR1, ESR2	estrogenski receptor 1, 2	13
40	F2	koagulacijski faktor II	2
41	F5	koagulacijski faktor V	3
42	FIP1L1-PDGFR α	faktor koji stupa u interakciju s PAPOLA i CPSF1-alfa receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita	1
43	FLT3	tirozin kinaza 3 povezana s fms-om	1
44	G6PD	glukoza-6-fosfat dehidrogenaza	26
45	GALNS	galaktozamin (N-acetil)-6-sulfataza	1
46	GBA	beta-glukozilceramidaza	1
47	HLA-A	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred I, A	1
48	HLA-B	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred I, B	5
49	HLA-DQA1	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred II, DQ alfa 1	1
50	HLA-DRB1	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred II, DR beta 1	1
51	HPRT1	hipoksantin fosforibozil transferaza 1	1
52	HRAS	HRas protoonkogen, GTP-aza	3
53	HSD3B7	hidroksi-delta-5-steroid dehidrogenaza, 3 beta- i steroid delta-izomeraza 7	1
54	IDH2	mitohondrijska izocitrat dehidrogenaza (NADP(+)) 2	1
55	IFNL3	interferon lambda 3	12
56	IL12A, IL12B, IL23A	interleukin 12A, 12B, 23, podjedinica alfa	1
57	IL2RA	receptor za interleukin 2, podjedinica alfa	1
58	KIT	KIT protoonkogen, receptorska tirozin kinaza	2

Tablica 13 - nastavak

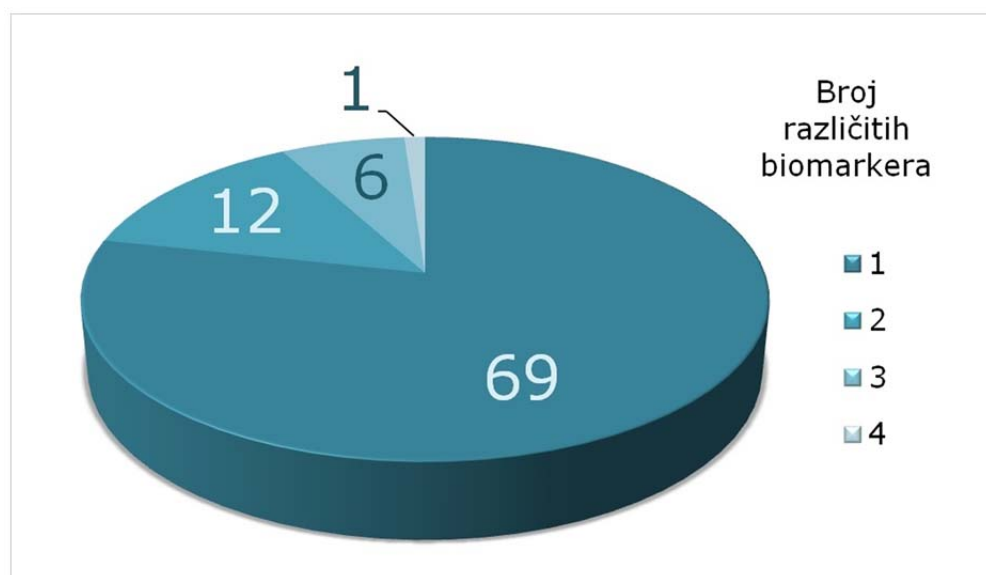
R.b.	Odobreni simbol gena*	Odobreni naziv gena*	Broj djelatnih tvari**
59	KRAS	KRAS protoonkogen, GTP-aza	6
60	LDLR	receptor za lipoproteine niske gustoće	6
61	MS4A1	transmembranske 4-člane domene A1	5
62	MYCN	MYCN protoonkogen, bHLH transkripcijski faktor	1
63	NAGS	N-acetilglutamat sintetaza	2
64	NAT2	N-acetiltransferaza 2	4
65	NPM1	nukleofosmin 1	1
66	NRAS	NRAS protoonkogen, GTP-aza	4
67	NUDT15	Nudix hidrolaza 15	2
68	OTC	ornitin karbamoil transferaza	3
69	PDGFRA	alfa receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita	1
70	PDGFRB	beta receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita	1
71	PGR	progesteronski receptor	11
72	PML-RARA	promijelocitna leukemija-receptor za retinoatnu kiselinu alfa	2
73	POLG	DNK polimeraza gama, katalitička podjedinica	2
74	PROC	protein C, inaktivator koagulacijskih faktora Va i VIIIa	2
75	PROS1	protein S	2
76	RET	ret protoonkogen	1
77	ROS1	ROS protoonkogen 1, receptorska tirozin kinaza	1
78	RYR1	rajanodinski receptor 1	5
79	SERPINC1	serpin ,obitelj C, član 1	2
80	SLCO1B1	prijenosnik otopljenih tvari obitelji prijenosnika organskih aniona, član 1B1	2
81	TNFSF13B	superobitelj TNF-a, član 13b	1
82	TPMT	tiopurin S-metiltransferaza	4
83	TPP1	tripeptidil peptidaza 1	1
84	UGT1A1	UDP-glukoronozil transferaza, obitelj 1, član A1	9
85	VEGFA	vaskularni endotelni faktor rasta A	1
86	VKORC1	vitamin K epoksid reduktaza kompleks podjedinica 1	1

* Odobreno prema Povjerenstvu za nomenklaturu gena HUGO (engl. *HUGO Gene Nomenclature Committee*)

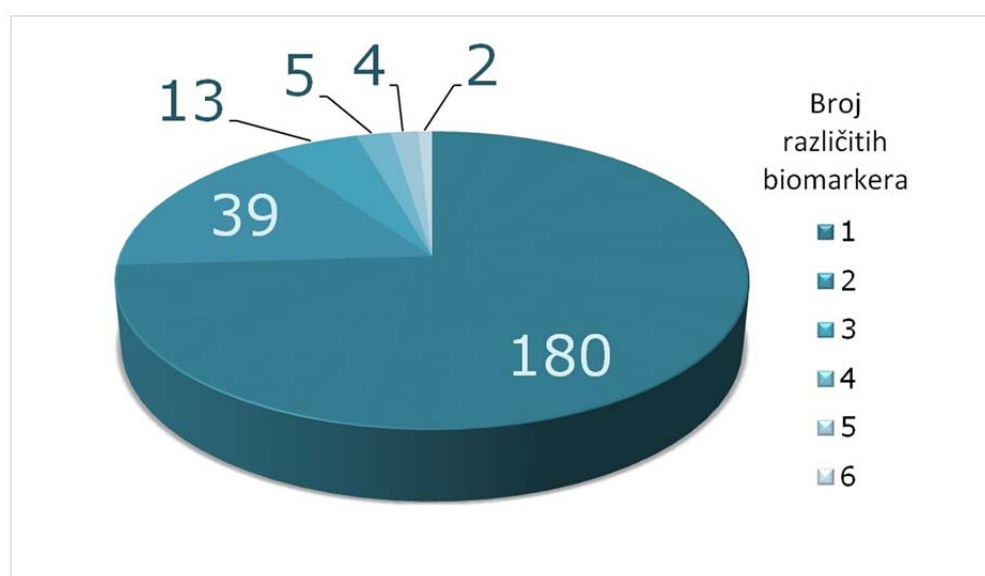
** Broj djelatnih tvari u čijim se informacijama o lijeku biomarker pojavljuje

*** Ne odnosi se na kodirajući gen i nije obuhvaćeno nomenklaturom gena

Prema analizi broja različitih biomarkera koji se nalaze u informacijama o lijeku pojedinih djelatnih tvari, najveći broj biomarkera u informacijama o lijeku za CP lijekove bio je 4, a za FDA lijekove 6. I za jedne i za druge utvrđeno je kako je najviše onih informacija o lijeku u kojima se pojavljuje samo jedan biomarker, 78% CP lijekova i 74% FDA lijekova (Slike 10 i 11).



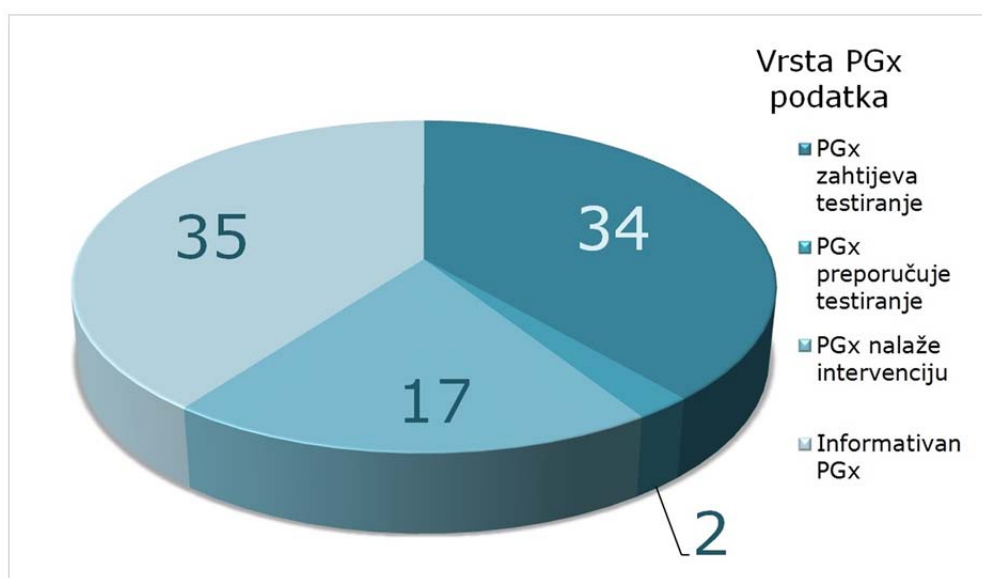
Slika 10: Pregled broja različitih biomarkera navedenih u informacijama o lijeku CP lijekova



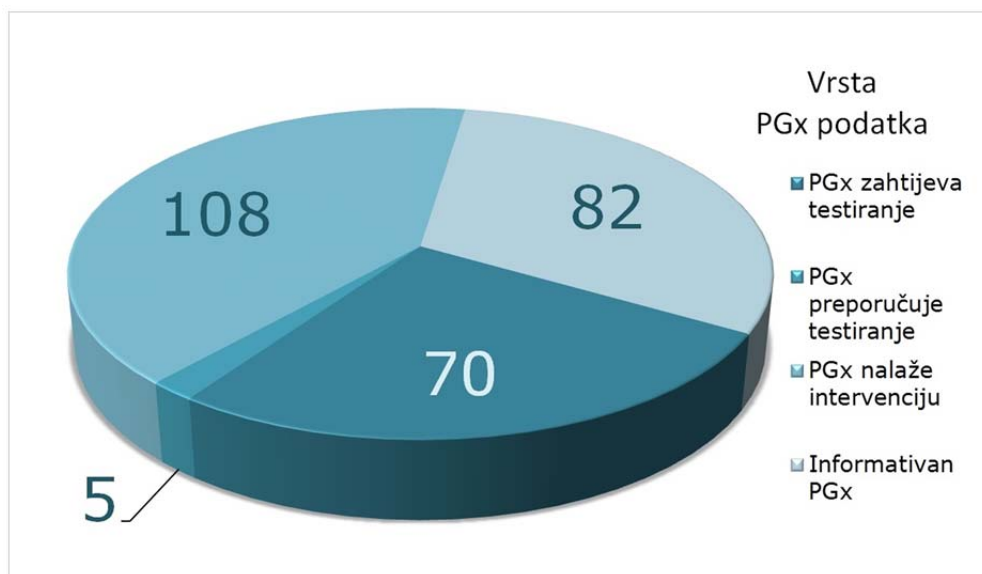
Slika 11: Pregled broja različitih biomarkera navedenih u informacijama o lijeku FDA lijekova

Analizom učestalosti različitih vrsta podataka o farmakogenomici u informacijama o lijeku CP lijekova utvrđeno je da njih 35 (40%) sadrži farmakogenomski podatak informativnog

karaktera, njih 34 (39%) zahtijeva genetičko testiranje, 17 (19%) nalaže intervenciju, a 2 (2%) preporučuju genetičko testiranje. Istom analizom FDA lijekova utvrđeno je da PGx podatak u informacijama o lijeku za 108 (44%) djelatnih tvari nalaže intervenciju, za 82 (34%) djelatne tvari podatak o farmakogenomici informativnog je karaktera, dok za 70 (29%) njih zahtijeva a za 5 (2%) preporučuje farmakogenetičko testiranje. Za dvije djelatne tvari FDA lijekova postojala su tri različita PGx podatka, a za njih 16 dva različita PGx podatka unutar istih informacija o lijeku (Slike 12 i 13).

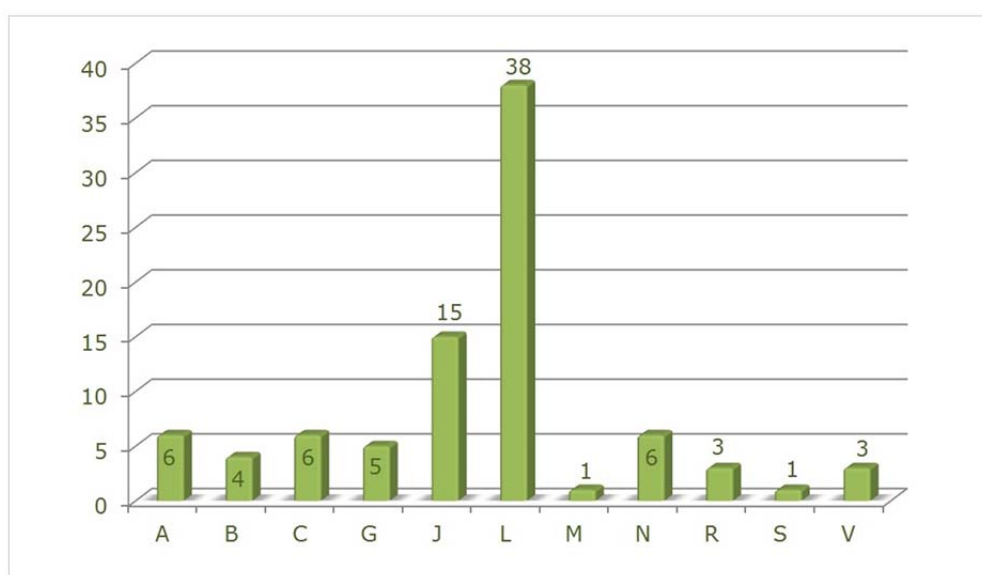


Slika 12: Zastupljenost različitih vrsta PGx podataka u informacijama o lijeku CP lijekova

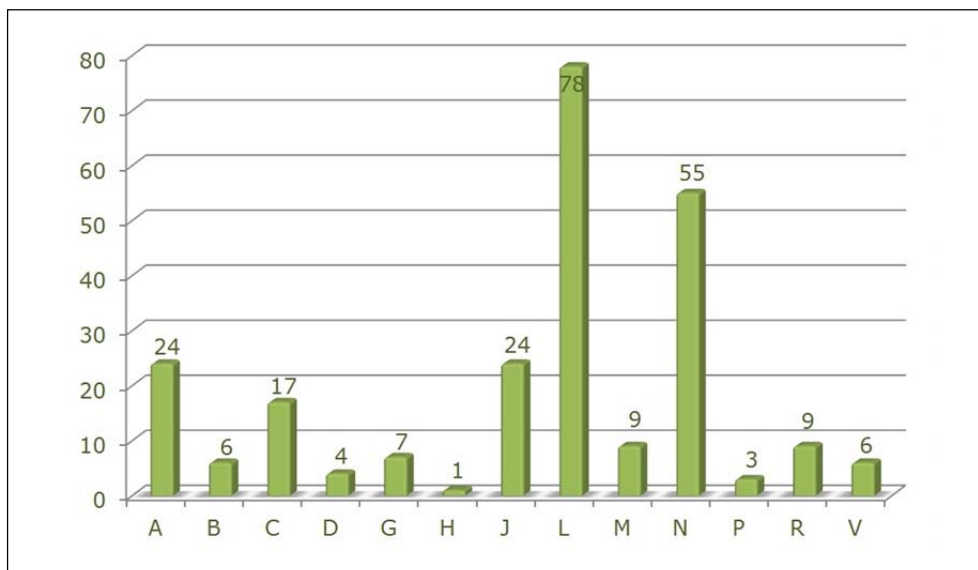


Slika 13: Zastupljenost različitih vrsta PGx podataka u informacijama o lijeku FDA lijekova

Naposljetku, provedena je analiza djelatnih tvari s podacima o farmakogenomici prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova. Najveći broj, odnosno 43% CP lijekova te 32% FDA lijekova, pripadao je skupini lijekova za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima (Slike 14 i 15).



Slika 14: Pregled broja djelatnih tvari prema ATK oznakama CP lijekova



Slika 15: Pregled broja djelatnih tvari prema ATK oznakama FDA lijekova

Prema popisu PharmaGKB-a, od ukupno 88 djelatnih tvari CP lijekova te 243 djelatne tvari FDA lijekova, za 61 djelatnu tvar postoji PGx podatak i u CP lijeku i u FDA lijeku. Za tu 61 djelatnu tvar su u informacijama o lijeku CP lijekova utvrđena 44 različita biomarkera, a u informacijama o lijeku FDA lijekova njih 47 (Tablice 14 i 15).

Tablica 14: Pregled genomskih biomarkera prisutnih u informacijama o lijeku CP lijekova za djelatne tvari koje su odobrene i od strane FDA-a

R.b.	Odobreni simbol*	Odobreni naziv*	Broj djelatnih tvari**
1	ADRB2	adrenoceptor beta 2	1
2	ALK	ALK receptorska tirozin kinaza	2
3	APOB	apolipoprotein B	1
4	ASS1	argininosukcinat sintetaza 1	1
5	BCR-ABL1	BCR aktivator RhoGEF-a i GTP-aze-ABL protoonkogen 1, nereceptorska tirozin kinaza	5
6	BLVRB	biliverdin reduktaza B	1
7	BRAF	B-Raf protoonkogen, serin/treonin kinaza	3
8	CCR5	receptor 5 za kemokin c-c motiva (gen/pseudogen)	1
9	CFTR	transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu	1
10	CPS1	karbamoil-fosfat sintetaza 1	1
11	CYB5R3	citokrom b5 reduktaza 3	1
12	CYP2C19	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj C, član 19	5
13	CYP2C9	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj C, član 9	1
14	CYP2D6	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj D, član 6	8
15	CYP3A4	citokrom P450, obitelj 3, podobitelj A, član 4	4
16	delecija 17p***	nije primjenjivo	1
17	delecija 5***	nije primjenjivo	1
18	DPYD	dihidropirimidin dehidrogenaza	1
19	EGFR	receptor epidermalnog faktora rasta	4
20	ERBB2	erb-b2 receptor tirozin kinaza 2	5
21	ESR1, ESR2	estrogenski receptor 1, 2	2
22	F5	koagulacijski faktor V	1
23	FIP1L1	faktor koji stupa u interakciju s PAPOLA i CPSF1	1
24	G6PD	glukoza-6-fosfat dehidrogenaza	4
25	GBA	beta-glukozilceramidza	1
26	HLA-B	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred I, B	1

Tablica 14 – nastavak

R.b.	Odobreni simbol*	Odobreni naziv*	Broj djelatnih tvari**
27	HLA-DQA1	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred II, DQ alfa 1	1
28	HLA-DRB1	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred II, DR beta 1	1
29	IFNL3	interferon lambda 3	2
30	KIT	KIT protoonkogen, receptorska tirozin kinaza	1
31	KRAS	KRAS protoonkogen, GTP-aza	3
32	LDLR	receptor za lipoproteine niske gustoće	1
33	MKI67	marker proliferacije Ki-67	1
34	MS4A1	transmembranske 4-člane domene A1	3
35	NAGS	N–acetilglutamat sintetaza	1
36	OTC	ornitin karbamoil transferaza	1
37	PCSK9	proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9	1
38	PDGFRB	beta receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita	1
39	PML-RARA	promijelocitna leukemija-receptor za retinoatnu kiselinu alfa	1
40	SERPINC1	serpin, obitelj C, član 1	1
41	TNFRSF8	superobitelj receptora za TNF, član 8	1
42	TNFSF13B	superobitelj TNF-a, član 13b	1
43	TPMT	tiopurin S-metiltransferaza	1
44	UGT1A1	UDP-glukoronozil transferaza, obitelj 1, član A1	3

* Odobreno prema Povjerenstvu za nomenklaturu gena HUGO (engl. *HUGO Gene Nomenclature Committee*)

** Broj djelatnih tvari u čijim se informacijama o lijeku biomarker pojavljuje

*** Ne odnosi se na kodirajući gen i nije obuhvaćeno nomenklaturom gena

Tablica 15: Pregled genomskih biomarkera prisutnih u informacijama o lijeku FDA lijekova za djelatne tvari koje su odobrene i od strane Europske komisije

R.b.	Odobreni simbol*	Odobreni naziv*	Broj djelatnih tvari**
1	ALK	ALK receptorska tirozin kinaza	3
2	ASS1	argininosukcinat sintetaza 1	1
3	BCR-ABL1	BCR aktivator RhoGEF-a i GTP-aze-ABL protoonkogen 1, nereceptorska tirozin kinaza	5
4	BRAF	B-Raf protoonkogen, serin/treonin kinaza	3
5	CCR5	receptor 5 za kemokin c-c motiva (gen/pseudogen)	1
6	CFTR	transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu	1
7	CPS1	karbamoil-fosfat sintetaza 1	1
8	CYB5R1, CYB5R2, CYB5R3, CYB5R4	citokrom b5 reduktaza 1, 2, 3 ,4	1
9	CYP2B6	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj B, član 6	1
10	CYP2C19	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj C, član 19	6
11	CYP2C9	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj C, član 9	1
12	CYP2D6	citokrom P450, obitelj 2, podobitelj D, član 6	8
13	CYP3A	citokrom P450, obitelj 3	1
14	CYP3A5	citokrom P450, obitelj 3, podobitelj A, član 5	1
15	delecija 11q***	nije primjenjivo	1
16	delecija 17p***	nije primjenjivo	1
17	delecija 5q***	nije primjenjivo	1
18	DPYD	dihidropirimidin dehidrogenaza	1
19	EGFR	receptor epidermalnog faktora rasta	6
20	ERBB2	erb-b2 receptorska tirozin kinaza 2	5
21	ESR1, ESR2	estrogenski receptor 1, 2	5
22	F5	koagulacijski faktor V	1
23	FIP1L1-PDGFR	faktor koji stupa u interakciju s PAPOLA i CPSF1-alfa receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita	1
24	G6PD	glukoza-6-fosfat dehidrogenaza	6
25	GBA	beta-glukozilceramidaza	1
26	HLA-B	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred I, B	2

Tablica 15 nastavak

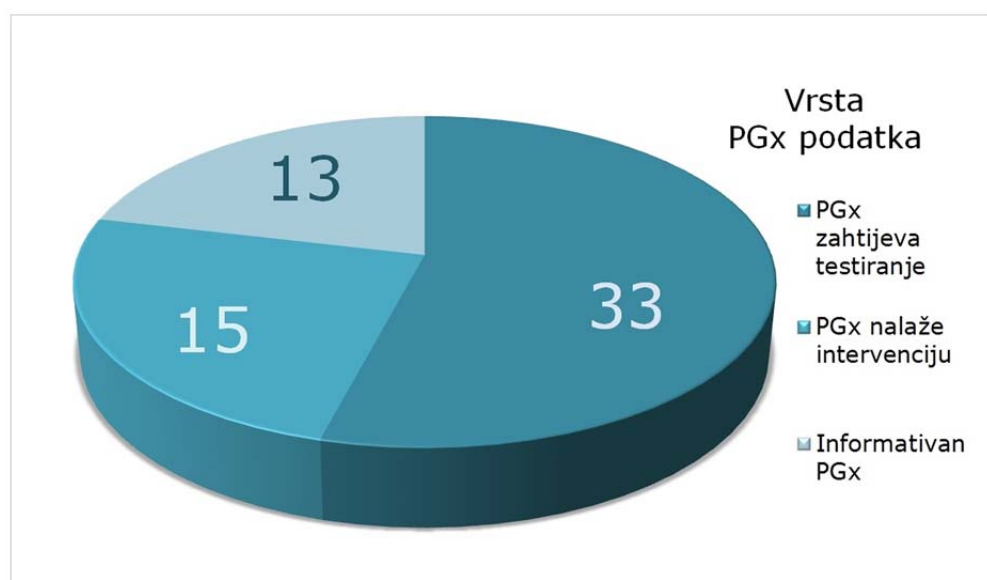
R.b.	Odobreni simbol*	Odobreni naziv*	Broj djelatnih tvari**
27	HLA-DQA1	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred II, DQ alfa 1	1
28	HLA-DRB1	glavni kompleks histokompatibilnosti, razred II, DR beta 1	1
29	HRAS	HRas protoonkogen, GTP-aza	3
30	IFNL3	interferon lambda 3	2
31	KIT	KIT protoonkogen, receptorska tirozin kinaza	1
32	KRAS	KRAS protoonkogen, GTP-aza	6
33	LDLR	receptor za lipoproteine niske gustoće	1
34	MS4A1	transmembranske 4-člane domene A1	3
35	NAGS	N-acetilglutamat sintetaza	1
36	NRAS	NRAS protoonkogen, GTP-aza	4
37	NUDT15	Nudix hidolaza 15	1
38	OTC	ornitin karbamoil transferaza	1
39	PDGFRB	beta receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita	1
40	PGR	progesteronski receptor	4
41	PML-RARA	promijelocitna leukemija-receptor za retinoatnu kiselinu alfa	1
42	ROS1	ROS protoonkogen 1, receptorska tirozin kinaza	1
43	SERPINC1	serpin ,obitelj C, član 1	1
44	TNFSF13B	superobitelj TNF-a, član 13b	1
45	TPMT	tiopurin S-metiltransferaza	1
46	UGT1A1	UDP-glukoronozil transferaza, obitelj 1, član A1	3
47	VEGFA	vaskularni endotelni faktor rasta A	1

* Odobreno prema Povjerenstvu za nomenklaturu gena HUGO (engl. *HUGO Gene Nomenclature Committee*)

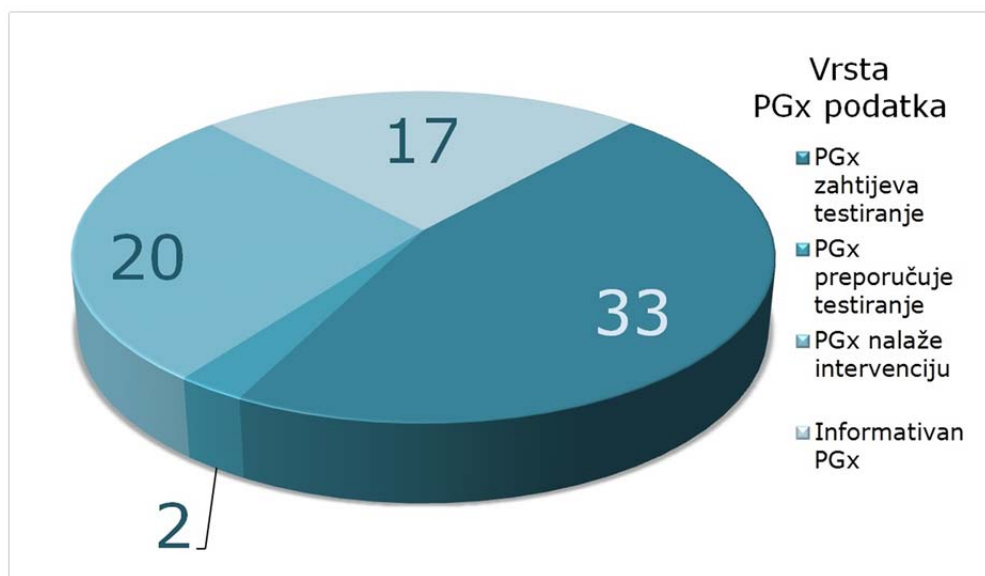
** Broj djelatnih tvari u čijim se informacijama o lijeku biomarker pojavljuje

*** Ne odnosi se na kodirajući gen i nije obuhvaćeno nomenklaturom gena

Analizom učestalosti različitih vrsta podataka o farmakogenomici po djelatnoj tvari CP lijekova utvrđeno je da njih 33 (54%) zahtijeva genetičko testiranje, njih 15 (25%) nalaže intervenciju, a njih 13 (21%) sadrži podatak o farmakogenomici informativnog karaktera. Istom analizom FDA lijekova utvrđeno je da ih također 33 (54%) zahtijeva genetičko testiranje, dok njih 20 (33%) nalaže intervenciju, 17 (28%) sadrži podatak o farmakogenomici informativnog karaktera, a 2 (3%) preporučuju farmakogenetičko testiranje (Slike 16 i 17). Za 50 djelatnih tvari CP i FDA lijekova PGx podatak bio je iste razine, a za njih 11 različite razine. Osmam djelatnih tvari FDA lijekova koje su imale PGx podatak iste razine kao i CP lijekovi istodobno su imale i PGx podatak drugih razina. Kod FDA lijekova su za dvije djelatne tvari postojali PGx podaci 3 različite razine, a za njih sedam PGx podaci 2 različite razine unutar istih informacija o lijeku. Od 61 djelatne tvari, 35 ih je sadržavalo iste genomske biomarkere u CP i FDA lijekovima, 24 djelatne tvari istodobno su sadržavale iste i različite biomarkere, a dvije su djelatne tvari sadržavale različite biomarkere.



Slika 16: Zastupljenost različitih vrsta PGx podataka u informacijama o lijeku CP lijekova za djelatne tvari koje su odobrene i od strane FDA-a



Slika 17: Zastupljenost različitih vrsta PGx podataka u informacijama o lijeku FDA lijekova za djelatne tvari koje su odobrene i od strane Europske komisije

Analizom djelatnih tvari FDA lijekova utvrđeno je da je od 243 djelatne tvari u Hrvatskoj nacionalnim postupkom odobreno njih 24 za koje je objavljena CPIC i/ili DPWG smjernica. Od te 24 djelatne tvari, za njih 13 je podatak o farmakogenomici bio iste razine u FDA i nacionalnom lijeku. Među tih 13, za 7 je djelatnih tvari PGx nalažao intervenciju, za 5 je bio informativnog karaktera, dok je za jednu djelatnu tvar PGx preporučivao genetičko testiranje.

5. RASPRAVA

Ovo je prva studija koja je opisala sve genomske biomarkere za koje postoji CPIC i/ili DPWG smjernica uključene u informacije o lijeku odobrene nacionalnim postupkom u jednoj državi članici Europske unije. Od 69 djelatnih tvari, 24 su bile uključene u postupke u kojima sudjeluje više članica Europske unije, a dio podataka implementiran je u informacije u lijeku kao posljedica ocjene na razini Europske unije (npr. zaključak ocjena signala za simvastatin) te je prikaz zastupljenosti podataka o farmakogenomici u nacionalno odobrenim informacijama o lijeku u Republici Hrvatskoj dobar pokazatelj stanja u nacionalno odobrenim lijekovima u EU.

Prijašnje studije analizom su obuhvatile samo određene biomarkere [21] ili mali broj djelatnih tvari [31, 32].

U sažecima opisa svojstava lijeka nacionalno odobrenih lijekova najveći je dio preporuka bio informativnog karaktera ili su nalogale intervenciju, dok je u centralno odobrenim lijekovima velik udio zahtijevao testiranje, što je u skladu s rezultatima Ehmann i suradnika [13]. To se može objasniti činjenicom da se radi o djelatnim tvarima za koje je obavezan CP postupak (onkološki lijekovi indicirani za liječenje podskupina bolesnika s određenom varijacijom).

Prema rezultatima Ehmann i suradnika, gotovo jedna trećina biomarkera kod lijekova odobrenih CP postupkom bila je vezana uz ishod liječenja, što je u skladu i s rezultatima naše analize. Najveći broj analiziranih lijekova odobrenih nacionalnim postupkom sadrže biomarkere povezane s metabolizmom lijekova. Razlika u zastupljenosti određenih tipova biomarkera u nacionalnim i CP lijekovima također se može objasniti djelatnim tvarima za koje je obavezan CP postupak (onkološki lijekovi).

U nacionalno odobrenim lijekovima, informacije o lijeku za 25 djelatnih tvari sadržavale su navode o genima koji kodiraju CYP enzime, i to njih 16 o enzimu CYP2D6, 8 o enzimu CYP2C19 te 1 o enzimu CYP2C9. Najbrojnija skupina lijekova prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji u ovoj podskupini bila je skupina lijekova koji djeluju na živčani sustav (n=17), nakon koje su slijedile skupina lijekova s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (n=4), skupina lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav (n=3) i skupina lijekova za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora (n=3). Jedan je lijek bio iz skupine lijekova koji djeluju na krv i krvotvorne organe.

U vrijeme provođenja studije autorice Reis-Pardal i suradnika ukupno 56 lijekova u FDA-evoj tablici biomarkera sadržavalo je PGx podatak koji se odnosio na CYP enzime. Njih 12 bilo je izuzeto iz analize: 2 (4%) koja su sadržavala kombinaciju lijekova i 10 (18%) koji nisu bili na tržištu EU. Na kraju su u analizu uključena 44 lijeka, što je rezultiralo ispitivanjem 43 informacije o lijeku odobrene od strane FDA-a i 43 SmPC-a odobrena u Europskoj uniji, od kojih je 6 preuzeto s EMA-ine mrežne stranice, a 37 sa stranice Regulatorne agencije za lijekove Ujedinjenog Kraljevstva. Analizom enzima dobiveni su sljedeći rezultati: 29 informacija o lijeku navodilo je podatke o CYP2D6, 12 o CYP2C19 i 3 o CYP2C9. Najčešća skupina lijekova prema ATK klasifikaciji bila je skupina lijekova koji djeluju na živčani sustav (n=24), nakon koje su slijedile skupina lijekova s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari (n=5), skupina lijekova koji djeluju na krv i krvotvorne organe (n=4) i skupina lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav (n=4) [21].

Rezultati ovog rada usporedivi su sa rezultatima studije autorice Reis-Pardal i suradnika s obzirom na najčešće gene koji kodiraju CYP enzime. U obje su studije najčešći geni koji kodiraju CYP enzime bili CYP2D6 i CYP2C19. Također, subanaliza ovog rada koja se odnosi na lijekove koji sadrže gene koji kodiraju CYP enzime usporediva je sa studijom autorice Reis-

Pardal i suradnika i u smislu distribucije lijekova prema ATK klasifikaciji. Najveći broj lijekova s genima koji kodiraju CYP enzime pripadaju skupini lijekova koji djeluju na živčani sustav te probavni sustav i mijenu tvari.

Najveći broj podataka o farmakogenomici u nacionalno odobrenim lijekovima nalazio se u dijelovima 4.5, 5.2 i 4.4. Ovi se rezultati djelomično podudaraju s onima objavljenima u radu Ehmann i suradnika za centralizirane lijekove, u kojemu je prikazano da se najveći dio biomarkera navodi u dijelovima 5.2 i 4.4, nakon kojih slijede dijelovi 4.3, 4.2 i 4.1. Međutim, u nacionalnim lijekovima nije bilo niti jedne farmakogenomske informacije u dijelu indikacija (4.1).

Rezultati analize CP lijekova prema ATK klasifikaciji u ovom radu pokazuju da je najveći broj, odnosno 43% CP lijekova pripadao skupini za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima. Drugu najbrojniju skupinu činili su lijekovi za liječenje sustavnih infekcija, a nakon njih slijedile su ostale skupine. Ovo se podudara i s rezultatima rada Ehmann i suradnika. Distribucija prema ATK klasifikaciji razlikuje se kod nacionalno odobrenih lijekova te se i to može objasniti djelatnim tvarima za koje je obavezan CP postupak. Najveći broj nacionalno odobrenih lijekova pripadao je skupini lijekova koji djeluju na živčani sustav te probavni sustav i mijenu tvari.

Rezultati ovog rada pokazuju da se preporuke CPIC i DPWG smjernica razlikuju od podataka prisutnih u informacijama o lijeku nacionalno odobrenih lijekova. Smjernice za najveći broj lijekova preporučuju konkretnu intervenciju, dok je u velikom broju nacionalno odobrenih lijekova podatak samo informativnog karaktera.

Reis-Pardal i suradnici usporedili su farmakogenomske podatke o enzimima CYP P450 uključene u informacije o lijeku odobrene od strane FDA-a s informacijama o lijeku lijekova odobrenih nacionalnim postupkom u Ujedinjenom Kraljevstvu i centraliziranim postupkom u

Europskoj uniji. Prema njihovoj analizi, informacije o lijeku odobrene od strane FDA-a u usporedbi s europskim informacijama o lijeku sadrže više podnaslova vezanih za farmakogenetiku (51% naspram 26%), veću prevalenciju i više farmakokinetičkih podataka o svakom metaboličkom fenotipu (59% naspram 25% i 82% naspram 48%) kao i više informacija o prilagodbi doziranja (25% naspram 5%). Autori zaključuju kako je potrebna bolja usklađenost između regulatornih agencija [21].

Imatoh i suradnici [32] usporedili su dio *Upozorenja* u sažecima opisa svojstva lijekova šest lijekova odobrenih u SAD-u, Japanu, EU-u, Kanadi, Australiji i Singapuru. Zaključili su da postoje razlike u navedenim informacijama, što se može objasniti učestalošću pojedinih varijacija alela u populaciji, dostupnošću farmakogenomskog testiranja i pokrivanjem troškova testiranja od strane zdravstvenog osiguranja.

Slične zaključke navodi i studija Tan-Koi i suradnika [31], koja je usporedila odobrene informacije o lijeku u SAD-u, Kanadi, Ujedinjenom Kraljevstvu, Novom Zelandu i Singapuru s obzirom na implementaciju šest farmakogenomskih biomarkera.

Shimazawa i suradnici [33] usporedili su informacije o lijeku odobrene u SAD-u i Japanu koristeći klasifikaciju PharmGKB-a vezanu za razinu intervencije koju nalažu odobrene informacije o lijeku. Usporedili su i pokrivanje troškova testiranja od strane zdravstvenog osiguranja te broj odobrenih testova u te dvije zemlje. Također su ispitali povezanost između razine intervencije koju nalažu odobrene informacije i pokrivanja testiranja od strane zdravstvenog osiguranja. Zaključili su kako je implementacija podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku veća u SAD-u nego u Japanu te kako je razina intervencije koju nalažu odobrene informacije o lijeku povezana s plaćanjem testiranja na teret zdravstvenog osiguranja.

Rezultati ovog rada kao i drugih studija koje su uspoređivale podatke o farmakogenomici u informacijama o lijeku ovisno o zemlji odobrenja [21, 31, 32, 33] pokazuju da najveći broj informacija o lijeku u SAD-u sadrži farmakogenomske podatke koji nalažu intervenciju.

To se može objasniti načelom FDA-a da farmakogenomiku često smatra faktorom koji treba uzeti u obzir kod kliničkog odlučivanja, na isti način kao smanjenu funkciju organa, lijekove u istodobnoj primjeni i druge faktore koji mogu promijeniti omjer koristi i rizika lijeka. Cilj je FDA-a osigurati odobrene informacije o lijeku koje sadrže konkretne preporuke kad god je to moguće, prikladno uzimajući u obzir podatke i klinički kontekst [20]. Također, opažene razlike u implementaciji mogu se objasniti razlikama u dostupnosti testiranja i plaćanju troškova testiranja na teret zdravstvenog osiguranja [31, 32, 33].

Više studija naglašava kako je važno da podaci u informacijama o lijeku općenito, kao i podaci o farmakogenomici, omogućuju donošenje odluka u kliničkoj praksi [21, 34, 35, 36, 37]. Najvažnija pitanja na koja podaci o farmakogenomici trebaju odgovoriti jesu kada je potrebno zatražiti testiranje i kako implementirati rezultate testiranja.

6. ZAKLJUČAK

- Velik broj podataka o farmakogenomici u odobrenim informacijama o lijeku isključivo je informativnog karaktera.
- Potrebno je uključivanje podataka koji omogućuju implementaciju farmakogenomike u kliničku praksu.
- Rezultati našeg istraživanja u skladu su s rezultatima ispitivanja provedenih u drugim zemljama, koji također nalažu bolju implementaciju podataka o farmakogenomici u informacije o lijeku.

7. LITERATURA

1. Europska agencija za lijekove (EMA): Position paper on terminology in pharmacogenetics. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/position-paper-terminology-pharmacogenetics_en.pdf. Pristupljeno 8. listopada 2018.
2. Božina N., Ganoci L., Šimičević L., Mirošević Skvrce N., Božina T., Macolić Šarinić V., Farmakogenomika – bitna karika personalizirane medicine. U: Sertić J., Gamulin S., Sedlić F. ur. Molekularna genetika – novosti u dijagnostici i terapiji. Medicinska naklada; 2018, str. 87-103.
3. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: What is CPIC? Dostupno na: <https://cpicpgx.org/>. Pristupljeno 8. listopada 2018.
4. PharmGKB: DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/page/dpwg>. Pristupljeno 8. listopada 2018.
5. PharmGKB: What is PharmGKB? Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/whatIsPharmgkb>. Pristupljeno 8. listopada 2018.
6. Prasad, K., Breckenridge, A. Pharmacogenomics: a new clinical or regulatory paradigm? European experiences of pharmacogenomics in drug regulation and regulatory initiatives. Drug Discov Today 2011; 16: 867-872.
7. Tong, W.D., Ostroff, S., Blais, B. i suradnici. Genomics in the land of regulatory science. Regul Toxicol Pharm 2015; 72: 102-106.
8. Cohen, J.P. Overcoming regulatory and economic challenges facing pharmacogenomics. New Biotechnol 2012; 29: 751-756.
9. Fan, J.Q., Liu, H. Statistical analysis of big data on pharmacogenomics. Adv Drug Deliver Rev 2013; 65: 987-1000.
10. Feero, W.G., Kuo, G.M., Jenkins, J.F., Rackover, M.A. Pharmacist education in the era of genomic medicine. J Am Pharm Assoc 2012; 52:113-121.
11. Europska agencija za lijekove (EMA): Multidisciplinary: pharmacogenomics. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-pharmacogenomics>. Pristupljeno 8. listopada 2018.
12. PharmGKB: Drug Labels. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/labels>. Pristupljeno 8. listopada 2018.
13. Ehmann F, Caneva L, Prasad K i suradnici. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. Pharmacogenomics J. 2015; 15(3):201-10.

14. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels.
Dostupno na:
<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>. Pristupljeno 8. listopada 2018.
15. Zineh I, Gerhard T, Aquilante CL i suradnici. Availability of pharmacogenomics-based prescribing information in drug package inserts for currently approved drugs. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 354–358.
16. Zineh I, Pebanco GD, Aquilante CL i suradnici. Discordance between availability of pharmacogenetics studies and pharmacogenetics-based prescribing information for the top 200 drugs. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 639–644.
17. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, Epstein R i suradnici. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 992–998.
18. Otsubo Y, Asahina Y, Noguchi A i suradnici. Similarities and differences between US and Japan as to pharmacogenomic biomarker information in drug labels. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 142–149.
19. Conrado DJ, Rogers HL, Zineh I i suradnici. Consistency of drug-drug and gene-drug interaction information in US FDA-approved drug labels. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 215–223.
20. Drozda K, Pacanowski MA, Grimstein C, Zineh I. Pharmacogenetic Labeling of FDA-Approved Drugs: A Regulatory Retrospective. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 Aug 28;3(4):545-549.
21. Reis-Pardal J, Rodrigues A, Rodrigues E, Fernandez-Llimos F. Comparing cytochrome P450 pharmacogenetic information available on United States drug labels and European Union Summaries of Product Characteristics. *Pharmacogenomics J*. 2017 Dec;17(6):488-493.
22. Europska agencija za lijekove (EMA): Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products.
Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacogenetic-methodologies-pharmacokinetic-evaluation-medicinal-products_en.pdf. Pristupljeno 8. listopada 2018.
23. Američka uprava za hranu i lijekove (FDA): Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling.
Dostupno na:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM337169.pdf>. Pristupljeno 8. listopada 2018.
24. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

- Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en. Pristupljeno 8. listopada 2018.
25. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en. Pristupljeno 8. listopada 2018.
26. Notice to Applicants, VOLUME 2A Procedures for Marketing Authorisation, CHAPTER 1 Marketing Authorisation.
Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf. Pristupljeno 8. listopada 2018.
27. Notice to Applicants, VOLUME 2A Procedures for Marketing Authorisation, CHAPTER 2 Mutual Recognition.
Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf. Pristupljeno 8. listopada 2018.
28. Notice to Applicant, VOLUME 2C Guideline on Summary of Product Characteristics – SmPC.
Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf. Pristupljeno 8. listopada 2018.
29. Europska agencija za lijekove (EMA): Pharmacogenomics information in SmPC, SmPC training presentation.
Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-pharmacogenomics-information-summary-product-characteristics_en.pdf. Pristupljeno 8. listopada 2018.
30. PharmGKB: Drug Label Information and Legend.
Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend>. Pristupljeno 8. listopada 2018.
31. Tan-Koi WC1, Lim ES1, Teo YY. Health regulatory communications of well-established safety-related pharmacogenomics associations in six developed countries: an evaluation of alignment. *Pharmacogenomics J.* 2017 Mar;17(2):121-127. doi: 10.1038/tpj.2016.5. Epub 2016 Feb 23.
32. Imatoh T, Sai K, Saito Y. Pharmacogenomic information in the Warning section of drug labels: A comparison between labels in the United States and those in five other countries/regions. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Aug;43(4):493-499.
33. Shimazawa R, Ikeda M. Pharmacogenomic biomarkers: Interpretation of information included in United States and Japanese drug labels. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Aug;43(4):500-506.

34. Salgado TM, Arguello B, Martinez-Martinez F, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1973–1979.
35. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 537–544.
36. Salgado TM, Arguello B, Martinez-Martinez F, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Lack of harmonisation in the classification of renal impairment in European Summaries of Product Characteristics. *Intern Med J* 2015; 45: 686–687.
37. Vivot A, Boutron I, Ravaud P, Porcher R. Guidance for pharmacogenomics biomarker testing in labels of FDA-approved drugs. *Genet Med* 2014; 17: 733–738.